

Universitätsspital Zürich
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Direktor: Prof. Dr. Gerd Kullak-Ublick
Departement für Innere Medizin

Arbeit unter der Leitung von Dr. med. Marco Egbring MBA HSG

Visualisierung und Klassifikation von Arzneimittelinteraktionen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Isabelle Meret Egloff
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. Gerd Kullak-Ublick
Zürich 2011

Inhalt

1. Zusammenfassung.....	4
2. Einleitung.....	5
2.1. Medikationsfehler.....	6
2.2. RezeptService EPha.ch	8
2.3. Interaktionscheck.....	10
2.3.1. Micromedex.....	11
2.3.2. Pharmavista	12
2.3.3. Epocrates Online:.....	13
2.3.4. EPha.ch	14
3. Methode und Vorgehen	17
3.1. Vorgehen.....	18
3.1.1. Aufbau der Datenbank	18
3.1.2. Klassifikationssystem	18
3.1.3. Klinische Relevanz.....	19
3.2. Datenquellen.....	20
3.2.1. Rückmeldungen von praktizierenden Ärzten	20
3.2.2. Fachgesellschaften.....	20
3.2.3. Wissenschaftliche Literatur	20
3.3. Statistische Methoden	21
3.3.1. Anzahl übereinstimmender Bewertungen	21
3.3.2. Übereinstimmung der Bewertungssysteme	21
3.3.3. Genauigkeit der Bewertungssysteme.....	22
4. Resultat.....	23
4.1. Standard Operating Procedure (SOP)	23
4.1.1. Dokumentation.....	23
4.1.2. Inhalte.....	24
4.1.3. Information.....	25
4.1.4. Revision.....	25
4.2. Umsetzung	26
4.2.1. Kategorien	27
4.2.2. Klassifikation nach Schweregrad	29
4.3. Validierung.....	31
4.3.1. Anzahl übereinstimmender Bewertungen	31

4.3.2.	Übereinstimmung der Bewertungssystemen.....	31
4.3.3.	Genauigkeit der Bewertungssysteme.....	32
5.	Diskussion.....	34
5.1.	Beurteilung des Schweregrads.....	35
5.1.1.	Monitoring.....	35
5.1.2.	Dokumentationsniveau	36
5.2.	Ausblick	37
5.2.1.	Laborparameter	37
5.2.2.	Allergiecheck.....	37
5.2.3.	Individualisieren des Schwellenwertes.....	38
5.2.4.	Absetzen	38
5.2.5.	Aktualität	39
6.	Literaturverzeichnis.....	40
7.	Anhang.....	42
8.	Verdankungen	43
9.	Curriculum Vitae.....	44

1. Zusammenfassung

Hintergrund. Bei der Verschreibung von Medikamenten gilt es zahlreiche Aspekte zu berücksichtigen. Im Alltag liegt das Problem nicht bei zu wenigen Informationen, sondern vielmehr bei einem Überangebot an wichtigen und zu berücksichtigenden Fakten. EPha.ch ist eine kostenlose Internetapplikation, die Ärzte im Verschreibungsprozess unterstützt. Dank der visualisierten Darstellung von wichtigen Informationen zu den Arzneimitteln und Arzneimittelinteraktionen kann das passende Produkt einfach und schnell ausgewählt werden. Das fertige Rezept wird am Ende gut lesbar ausgedruckt und die verschriebenen Medikamente können eindeutig identifiziert werden. Das Verschreiben von Medikamenten wird dadurch sicherer und effizienter.

Methoden. Im Rahmen dieser Dissertation wurde für den RezeptService von EPha.ch ein Interaktionscheck entwickelt sowie die dazugehörige Datenbank aufgebaut. Als Grundlage für die Entwicklung des Interaktionschecks diente die Analyse von Konsilien des Medikamenteninformationsdienstes der Klinik für klinische Pharmakologie und Toxikologie (KPT). Um die Inhalte der Datenbank einheitlich erfassen zu können, wurde eine Standard Operating Procedure (SOP) Anleitung entwickelt.

Zurzeit ist kein standardisiertes Schema zur Beurteilung des klinischen Schweregrads von Interaktionen verfügbar. Um dem Nutzer eine rasche Einschätzung des Schweregrads zu gewährleisten, galt es ein objektives Schema für die Bewertung des Schweregrads zu entwickeln und dieses statistisch zu validieren.

Resultat. Das Resultat dieser Arbeit ist ein halbautomatischer Interaktionscheck, der den Arzt auf das Vorliegen einer Interaktion hinweist. Dem Nutzer bleibt es aber selbst überlassen, wie auf diese Information eingegangen wird. Um die Information sowohl graphisch als auch verbal weiterzugeben wurde ein ansprechendes und übersichtliches Darstellungskonzept entwickelt. Die Bedeutsamkeit einer jeder Interaktion wird mit einer Klassifikation bezüglich des Schweregrads besonders hervorgehoben. Im Rahmen dieses Projektes wurde ein fünfstufiges Flussdiagramm geschaffen, mit dem der Schweregrad individuell und dennoch standardisiert ermittelt werden kann. Die Validierung dieses Algorithmus zeigte eine bessere Übereinstimmung mit der Einschätzung eines klinischen geschulten Pharmakologen als die bekannte Interaktionsdatenbank von Micromedex.

2. Einleitung

Ein unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE) umfasst alle unerwünschten Ereignisse bei denen ein Zusammenhang mit einem Arzneimittel besteht, unabhängig davon ob das Arzneimittel korrekt oder unsachgemäss eingesetzt wurde. Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) hingegen definiert jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die auf die korrekte Einnahme eines Arzneimittels zurückgeführt werden kann (1). UAWs sind heutzutage immer noch ein häufiges wie auch teures Problem: Etwa 1/5 aller unerwünschten Zwischenfälle in den Spitälern (2, 3) und rund 2.5% aller Spitalerintritte (4) sind auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung zurückzuführen. In einer US-amerikanischen Studie konnte gezeigt werden, dass ca. 7% aller Patienten im Verlauf ihrer Hospitalisation eine schwerwiegende oder gar tödliche UAW erleiden (5). UAWs werden demnach hinter Herzkrankheiten, Krebs, Schlaganfällen, Lungenkrankheiten und Unfällen als sechsthäufigste Todesursache in den USA angesehen und deren Inzidenz war über die Jahre kaum verändert (5). Die verursachten Folgekosten von UAWs belaufen sich alleine in den USA auf geschätzte 2 Milliarden Dollar (6). Zwar sind einige unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie beispielsweise eine anaphylaktische Reaktion nicht vorhersehbar und somit auch nicht vermeidbar, doch ein beträchtlicher Teil der UAWs könnte verhindert werden (7). Insbesondere UAWs, die auf Arzneimittelinteraktionen zurückzuführen und rund 17% aller UAWs ausmachen (8) sind in aller Regel vorhersehbar und somit auch vermeidbar. Ein Grossteil der Arzneimittelinteraktionen ist bereits in Studien oder Fallberichten beschrieben oder mindestens deren pharmakologischen Grundlagen sind bekannt. Die klinischen Konsequenzen können meist vorausgesagt werden. Obwohl auch nicht-rezeptpflichtige Medikamente sowie Phytotherapeutika interagieren können, sind es meist verschreibungspflichtige Medikamente, die zu Interaktionen führen (7, 9). Insbesondere in Spitälern sollte besonders vorsichtig auf Arzneimittelinteraktionen geachtet werden, da hospitalisierte Patienten meist eine grössere Anzahl an Medikamenten einnehmen sowie meist an schwerwiegenderen Krankheiten leiden und demnach besonders anfällig für negative Arzneimittelwirkungen sind (4, 10).

2.1. Medikationsfehler

Es ist mitunter eine Aufgabe des Arztes den Patienten eine sichere Medikation zu verschreiben. Dazu gehört auch, die verschriebenen Medikamente auf ihr Interaktionspotential hin zu überprüfen. Zu dem grössten Teil der Interaktionen liegen zahlreiche Artikel mit den entsprechenden Informationen vor; das Problem beim Verschreiben von Medikamenten ist nicht ein Mangel an Informationen sondern vielmehr ein Überangebot an wichtigen Fakten. Für den praktizierenden Arzt ist es schwierig, die relevanten Informationen einfach und schnell aus den verfügbaren Informationsquellen zusammenzutragen und anzuwenden. Das vorhandene Wissen liegt nicht strukturiert und übersichtlich vor und ist somit im Arbeitsalltag nicht vollständig verfügbar.

Bates et al konnten zeigen, dass ein computergestütztes Verschreibungstool helfen kann, Medikationsfehler zu vermeiden. Das Programm sollte dabei über ein Dosierungsmenü, eine grobe Allergiekontrolle und über einen Interaktionscheck verfügen (11). Dabei ist es sinnvoller, dass potentiell interagierende Substanzen bereits am Anfang der Verschreibung erkannt und vermieden werden und nicht erst am Ende des Prozesses, also kurz vor der Abgabe an den Patienten in der Apotheke (12). Systeme, die den Verschreiber automatisch auffordern, das Softwaretool zu gebrauchen, erzielten bessere Ergebnisse als Systeme, die vom Benutzer aktiv gestartet werden müssen (13). Ebenso können automatisch eingeschaltete Systeme besser in den Arbeitsablauf integriert werden und bieten so die besseren Möglichkeiten bei ungünstigen Kombinationen oder Dosierungen rascher einzugreifen. Ein System, das aktiv gestartet werden muss, verlangt zudem ein gewisses Vorwissen des Benutzers bezüglich Interaktionen. Ein automatisches System hingegen warnt unabhängig von den Kenntnissen des Nutzers und kann so gezielt problematische Verschreibungen melden. Doch ein zu häufiges Warnen seitens des Systems kann sich kontraproduktiv auswirken: Alarme werden häufiger ignoriert und wichtige Warnungen werden so übersehen (14).

Nicht alle Medikamentenkombinationen, die miteinander interagieren besitzen auch eine klinische Relevanz. 60% der Patienten erhalten bei Entlassung aus dem Spital eine potentiell interagierende Kombination (10, 15), doch nur rund 70% aller interagierenden Kombinationen werden überhaupt als klinisch relevant eingeschätzt (10). Bloss 20% der Interaktionen werden mit einer hohen klinischen Relevanz bewertet, doch 1 -2% haben einen potentiell letalen Ausgang (4, 10). Manche Kombinationen interagieren unabhängig von der klinischen Situation und sollten in jedem Falle vermieden werden. Doch es gibt auch zahlreiche Kombinationen, deren klinische Konsequenzen abhängig von den individuellen Risikofaktoren eines Patienten sind (16, 17). So kann beispielsweise die Kombination von einem Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-Hemmer) mit einem kaliumsparenden Diuretikum grundsätzlich sicher angewendet werden. Bei einem älteren Patienten mit den

Risikofaktoren Diabetes und Niereninsuffizienz hingegen kann diese Kombination zu einer schwerwiegenden Hyperkaliämie führen (18, 19). Solche Kombinationen bezüglich ihrer klinischen Relevanz richtig einzustufen ist eine grosse Herausforderung, ist aber enorm wichtig für die Akzeptanz eines Interaktionsprogramms. Einerseits sollte der Anwender auf möglichst alle klinisch relevanten Interaktionen aufmerksam gemacht werden. Andererseits sollte ein zu häufiges Warnen vermieden werden, um einer Alarmermüdung vorzubeugen (14). Überaktives Warnen kann sogar zu einer erhöhten Fehlerquote führen (20). Es konnte gezeigt werden, dass gewisse Interaktionswarnungen sowohl in Spitälern als auch im ambulanten Bereich in knapp 90% nicht berücksichtigt wurden (12, 21, 22). Diese schockierend hohe Prozentzahl liegt unter anderem daran, dass viele Datenbanken zu häufig warnen und sich die Warnungen wiederholen. Holländische Forscher fanden heraus, dass lediglich 10 einzelne Interaktionspaare über 50% aller Interaktionswarnungen ausmachen und mit 50 Interaktionen circa 90% aller Warnungen abgedeckt sind. Es bleibt zu diskutieren, ob diejenigen Warnungen, die klinisch gut bekannt sind, dennoch angezeigt werden sollen. Das Weglassen dieser Warnungen könnte nämlich die Aufmerksamkeit für weniger bekannte Interaktionen steigern und die übrigen Warnungen würden ernster genommen (4).

Obwohl eine Interaktionsdatenbank bereits eine Selektion an Interaktionen darstellt, wünscht sich die Mehrheit der Ärzte eine noch niedrigere Alarmfrequenz (14). Das Problem dabei ist, dass nicht einzelne Alarmer generell als überflüssig angesehen wurden und somit aus der Datenbank gestrichen werden könnten. Vielmehr ist die Einschätzung sehr individuell geprägt, ob eine Warnung in einer bestimmten Situation sinnvoll ist oder nicht. Es ist also nicht nur entscheidend für die Akzeptanz einer Datenbank, dass seitens der Autoren eine gute Balance zwischen Anzeigen von ausreichend wichtigen Informationen und gleichzeitig tiefer Warnfrequenz gefunden wird, sondern, dass der Arzt die Alarmgrenze selber mitbestimmen kann.

2.2. RezeptService EPha.ch

EPha.ch ist ein Arzneimittelverschreibungstool, das im Internet kostenlos genutzt werden kann. Diese neuartige und innovative Internetapplikation wurde von der Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsspitals Zürich (KPT) in Zusammenarbeit mit der Universität St. Gallen und praktizierenden Ärztinnen und Ärzten entwickelt. Ziel dieses Projektes ist es, die Arzneimittelsicherheit zu verbessern und die Ärztinnen und Ärzte im hektischen Alltag beim Verordnen von Medikamenten zu unterstützen.

Während des Verschreibungsprozesses sind diverse wichtige Informationen mittels Icons oder kurzen Sätzen sofort ersichtlich und bei Bedarf sind weiterführende Detailinformationen mit einem Klick abrufbar: So sind beispielsweise Experteninformationen zur Anwendung in der Schwangerschaft sowie beim niereninsuffizienten Patienten mittels Icon und Farbcode ersichtlich.

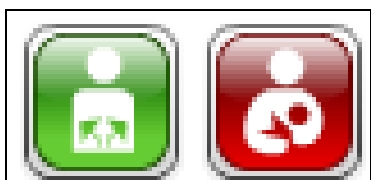


Abbildung 1: Icons für die Information zum Einsatz bei Schwangerschaft und Niereninsuffizienz

Bei der Suche nach einer pharmakologisch wirksamen Substanz werden alle Produkte – Originalprodukte und Generika – angezeigt und der Benutzer kann den Applikationsweg wählen. Danach können die Dosierungen und Packungsgrößen gewählt werden. Zudem wird angezeigt, ob es sich um ein Produkt der Spezialitätenliste handelt und somit von den Krankenkassen übernommen wird. Für den kostenbewussten Verschreiber ist bei jeder Packungsgrösse sofort ersichtlich, wie teuer eine einzelne Tablette oder die gemittelte Tagesdosis ist. Dank graphisch einfacher Darstellung hat der Arzt einen fundierten Überblick über alle relevanten Informationen, wird aber nicht durch zu viele oder unnötige Informationen verwirrt. Falls zusätzlich noch genauere Informationen benötigt werden, ist ein Link direkt zur Fachinformation im Kompendium vorhanden.

Das gewählte Produkt kann auf den Rezeptblock gesetzt werden, wo die Dosierungen eingetragen und automatisch auf ihre Plausibilität überprüft werden. Falls ein weiteres Produkt hinzugefügt wird, prüft das Programm automatisch, ob nicht schon ein Produkt derselben Wirkstoffgruppe auf dem Rezept ist. So können ungewollte Doppelverschreibungen verhindert werden. Sobald das Rezept vollständig ist, kann es ausgedruckt werden und wird automatisch mittels einer EPha.ch-ID archiviert und kann jederzeit vom Nutzer selbst oder von anderen Ärzten oder Apothekern erneut aufgerufen werden. Das

Ausdrucken der Rezepte hat den Vorteil, dass die verschriebenen Produkte besser lesbar sind und durch die klaren Angaben der Dosierung und der Packungsgrösse kommt es zu weniger Falschabgaben oder Verwechslungen. Denn Fehler in der Medikation sind immer noch eines der grössten Problemfelder in den Schweizer Spitälern, sei es durch falsche Dosierungen oder durch schlecht lesbare Verordnungen der Medikamente (23)

2.3. Interaktionscheck

Interaktionschecks sind in aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken. Sie bieten dem Nutzer eine kompakte und übersichtliche Auswahl an relevanten. Ein gutes Interaktionsprogramm kann auch helfen, die Fehlerquote zu reduzieren (11).

Für alle Interaktionschecks besteht die Herausforderung darin, dass viele Interaktionswarnungen in der individuellen Patientensituation nicht relevant sind. So konnte gezeigt werden, dass bloss 10% der angezeigten Interaktionen in der jeweiligen Situation auch relevant waren (24). Diese niedrige Spezifität kann sich auf das Verschreibungsverhalten der Ärzte negativ auswirken, indem durch die zu niedrige Alarmschwelle, die wirklich wichtigen Warnungen nicht mehr ernst genommen und ignoriert werden (12, 14). Es ist für einen Interaktionscheck somit von grösster Wichtigkeit, eine gute Balance zwischen Anzeigen aller relevanten Interaktionen und wenig überflüssigen Inhalten zu erzielen.

Das Problem der meisten Interaktionschecks ist, dass sie aktiv gestartet werden müssen. Die verschriebenen Medikamente werden erst auf allfällige Interaktionen geprüft, wenn der Arzt einen Verdacht auf eine problematische Kombination hat. Dies setzt ein Vorwissen seitens der Ärzteschaft voraus. Zudem erzielen Softwaresysteme, die aktiv gestartet werden müssen schlechtere Ergebnisse bezüglich der Vermeidung von Medikationsfehlern (25).

Im Folgenden werden drei gängige Interaktionsprogramme in der Schweiz vorgestellt.

2.3.1. Micromedex

Micromedex (26) ist eine kostenpflichtige Interaktionsdatenbank von Thompson Reuters und basiert auf amerikanischen Wirkstoffen, welche aber zum grössten Teil mit den Substanzen in der Schweiz übereinstimmen. Dieses Programm verfügt über fundierte Detailinformationen in englischer Sprache und erkennt über 80% der klinisch relevanten Interaktionen (24). Doch zu jeder Substanz müssen die anderen verordneten Produkte manuell aus einer Liste herausgesucht werden und die Visualisierung ist mit ihrer tabellenähnlichen Form wenig nutzerfreundlich.

Jede Kombination muss einzeln nachgeschaut werden. Diese Datenbank ist sehr hilfreich, sofern der Nutzer Zeit hat, sich die Liste aller potentiellen Interaktionen für eine einzelne Arznei durchzuschauen. Die angezeigten Informationen sind zwar strukturiert dargestellt, doch ein Rezept mit mehreren verschiedenen Wirkstoffen bezüglich der Interaktionen zu überprüfen ist kompliziert. Diese Datenbank eignet sich sehr gut zum Abrufen von detaillierten Informationen zu einem einzelnen Interaktionspaar, nicht aber für die rasche Überprüfung eines Rezeptes, auf dem mehrere, sich gegenseitig beeinflussende Substanzen verordnet sind. Der Schweregrad bei Micromedex wird in vier Stufen angegeben und reicht von „minor“ über „moderate“ und „major“ hin zu „contraindicated“.

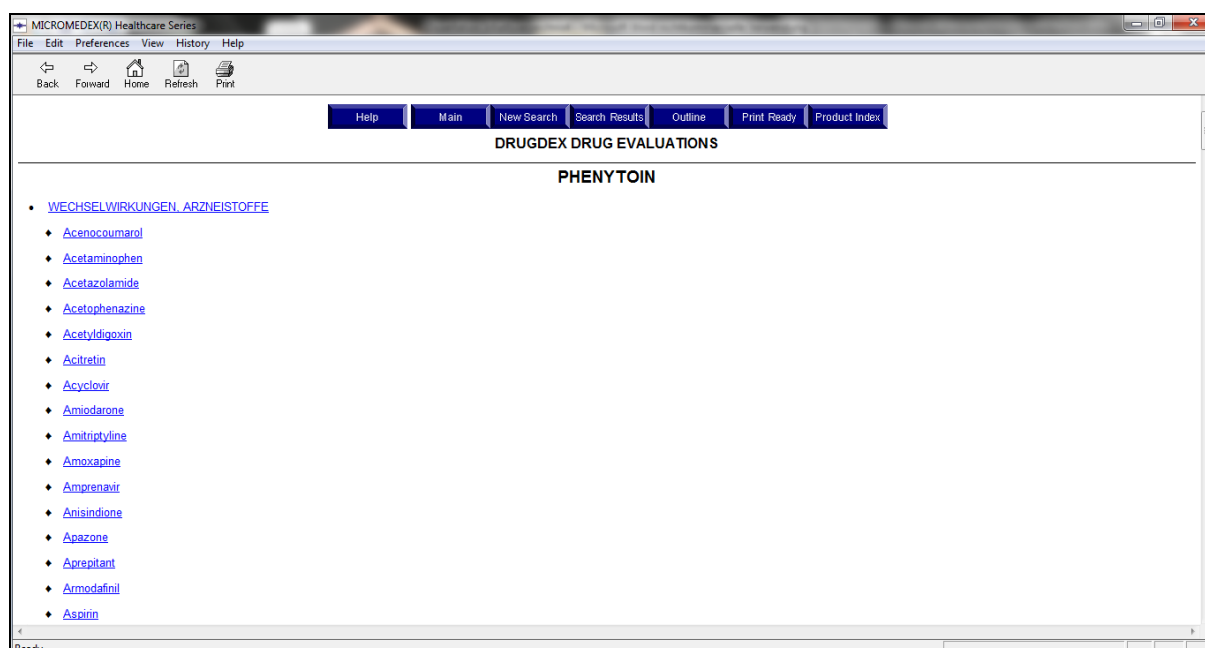


Abbildung 2: Alphabetische Auflistung der Interaktionen bei Micromedex.

2.3.2. Pharmavista

Pharmavista ist eine kostenpflichtige Internetdatenbank generiert von e-mediat und ist ein Schweizer Produkt (27). Dieses Programm kann bis zu acht Substanzen gleichzeitig auf ihr Interaktionspotenzial prüfen, erkennt aber bloss 21% der klinisch relevanten Interaktionen (24).

Die Visualisierung der Informationen ist wenig übersichtlich und das flüssige Lesen der Inhalte wird erschwert durch die gleichzeitige Anzeige von mehreren interagierenden Substanzen. Die meisten Interaktionen beziehen sich auf ganze Substanzklassen und Wirkstoffe der gleichen therapeutischen Gruppe werden zusammengefasst. Zwar ist eine Datenbank mit einer solchen Zusammenfassung schneller und einfacher aufzubauen, aber wenig nutzerfreundlich. Konkrete Informationen zum gewünschten Interaktionspaar sind nicht klar und eindeutig ersichtlich. Zudem wird der Umstand, dass nicht alle Substanzen der gleichen Substanzklasse ein identisches Interaktionsprofil aufweisen so nicht berücksichtigt.

Als positiv anzusehen ist, dass zusammen mit der Angabe des Schweregrads gleich eine kürzeste Zusammenfassung über das klinische Management gegeben wird. Mit dieser Art von Klassifikation der Interaktionen kann auf individuelle Risikofaktoren eines Patienten besser eingegangen werden. Da die Mehrheit der Interaktionen zudem mit dem korrekten Management bewältigt werden kann (16), ist diese Einteilung sinnvoller als die lediglich die klinische Relevanz einer Interaktion.

The screenshot displays the Pharmavista website interface. At the top, there is a navigation bar with links for HOME, DATABASES, LINKS, LEXIKON, ARCHIVE, NEWS, DRUGS, ANTIPODA, SCHULUNG, BOOKSHOP, and CONTACT. Below this, a header section identifies the page as 'Cholesterol-Synthese-Hemmer (Statine) - Enzyminduktoren (CYP3A4)'. The main content area is divided into several sections: 'Massnahmen' (3x Überwachung/Anpassung), 'Effekt' (Verminderte Wirksamkeit der Cholesterol-Synthese-Hemmer), and 'Mechanismus' (pharmakokinetisch, Beschleunigter Metabolismus/beschleunigte Elimination der CSE-Hemmer). The 'INTERAKTION BESCHRIEBEN, CHOLESTEROL-SYNTHESE-HEMMER (STATINE)' section lists drugs like Atorvastatinum, Rosuvastatinum, and Fluvastatinum. The 'INTERAKTION BESCHRIEBEN, ENZYMINDUKTOREN (CYP3A4)' section lists drugs like Carbamazepinum, Efavirenzum, and Rifabutinum. The 'INTERAKTION ERWARTET, CHOLESTEROL-SYNTHESE-HEMMER (STATINE)' section lists drugs like Lovastatinum, Barbituratum, and Phenytoinum. The 'INTERAKTION KEINE AUSSAGE MÖGLICH, CHOLESTEROL-SYNTHESE-HEMMER (STATINE)' section lists drugs like Rosuvastatinum and Fluvastatinum. The 'INTERAKTION UNWAHRSCHEINLICH, CHOLESTEROL-SYNTHESE-HEMMER (STATINE)' section lists drugs like Fluvastatinum and Pravastatinum. The 'EFFEKT' section states that the effect is reduced when statins are used with enzyme inducers. The 'MECHANISMUS' section explains that enzyme inducers increase the metabolism of statins, leading to a decrease in their bioavailability. The 'MASSNAHMEN' section advises that when statins are used with enzyme inducers, the dosage should be adjusted to maintain the desired cholesterol-lowering effect.

Abbildung 3: Darstellung der Informationen bei Pharmavista

1	Kontraindiziert
2	Vorsichtshalber kontraindiziert
3	Überwachung/Anpassung
4	Bei Risikofaktor Überwachung/Anpassung
5	Vorsichtshalber überwachen
6	Keine Massnahmen


Tabelle 1: Einteilung des Schweregrads bei Pharmavista.

2.3.3. Epocrates Online:

Das Interaktionstool von Epocrates Online (28) ist im Internet frei verfügbar, enthält aber nur kürzeste Informationen ohne wissenschaftlich belegten Hintergrund. Keine der Interaktionen verfügt über einen Literaturhinweis oder eine Quellenangabe. Zudem wird kein Schweregrad angegeben. Der Nutzer kann die Relevanz einer Interaktion nur vage einschätzen. Als Beispiel kann die Interaktion zwischen Ciclosporin und Rifampicin zitiert werden: „*use alternative or monitor levels: combo may decr. cyclosporine levels, efficacy (hepatic metab. induced)*“ Für einen in der Praxis hilfreichen Interaktionscheck reichen diese wenigen und nicht fundierten Angaben nicht aus. Dem Arzt wird keinerlei Information darüber gegeben, wie diese Interaktion verhindert werden können oder welche klinischen Konsequenzen resultieren können.

2.3.4. EPha.ch

EPha.ch hat sich zum Ziel gesetzt, die Vorteile bekannter Interaktionsprogramme zusammenzuführen und mit sinnvollen und innovativen Ideen zu ergänzen. Der Interaktionscheck von EPha.ch funktioniert halbautomatisch; auf dem virtuellen Rezeptblock wird beim Vorliegen einer Interaktion automatisch das beeinflusste Medikament (also das „Opfer“ der Interaktion) mit einem Farbcode markiert, weiterführende Informationen sind aber erst auf Abruf erhältlich. Die Software kann so gut in den Arbeitsprozess integriert werden, überlässt dem Arzt aber einen eigenen Handlungsspielraum.



Bezeichnung	Dosierung
Diflucan	1-0-0-0
Rimactan	1-0-0-0
Sandimmun Neoral	1-0-0-0

Abbildung 4: Rezeptblock mit farblich hinterlegten Medikamenten und Dosierungen.

Falls weiterführende Informationen zu einer Interaktion benötigt werden, kann ein Fenster mit einem dreidimensionalen Pfeilmodell geöffnet werden, das alle verschriebenen Medikamente sowie ihr Interaktionspotential untereinander anzeigt. Dadurch werden die Interaktionen auf einen Blick sichtbar und der Verursacher der Interaktionen ist ebenfalls leicht zu eruieren.

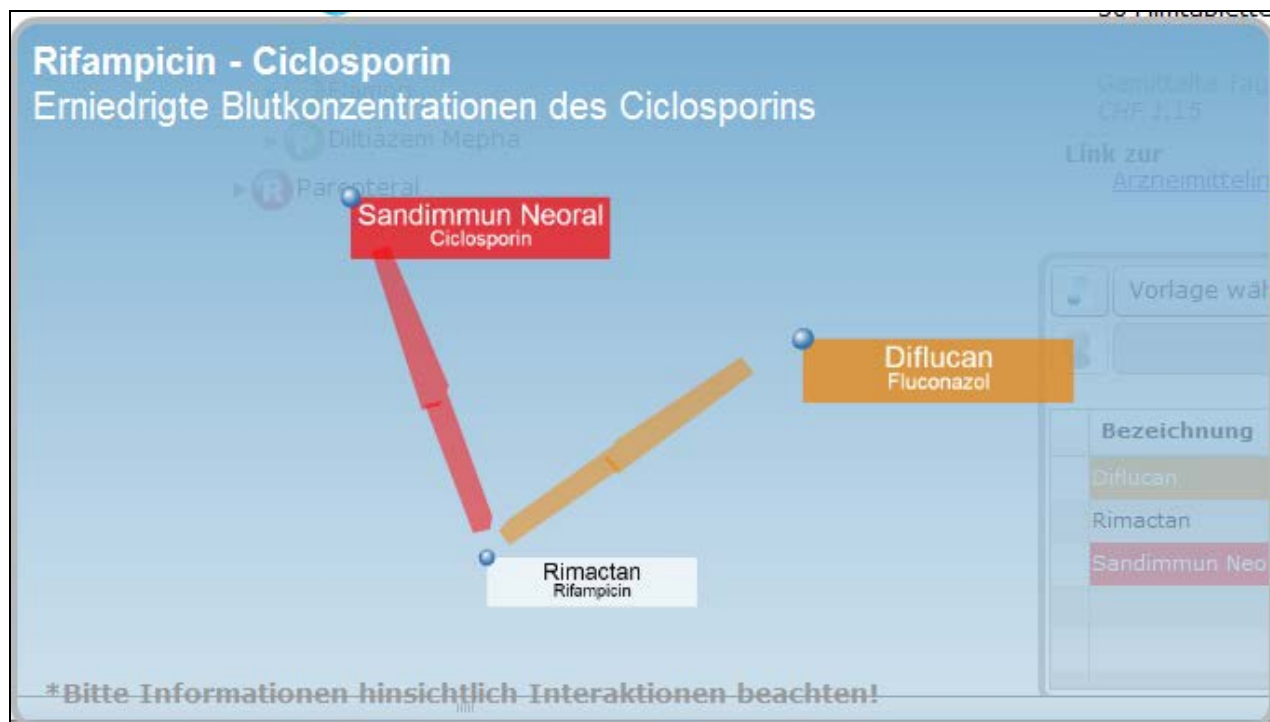


Abbildung 5: dreidimensionales Pfeilmodell der Interaktionen.

Zu jeder einzelnen Interaktion können detaillierte Informationen über den zu erwartende Effekt sowie konkrete klinische Massnahmen mit einem Klick auf den jeweiligen Pfeil abgerufen werden. Alle Informationen beruhen auf einem wissenschaftlichen Hintergrund und können bei Bedarf auch dank einer Verlinkung zum Pubmed in der Originalpublikation nachgelesen werden. Es handelt sich aber lediglich um Vorschläge für Managementoptionen. Letztendlich muss immer noch der Arzt selbst über die medikamentöse Therapie seiner Patienten entscheiden.

Verapamil	
Erhöhtes Risiko für Myopathien Verapamil - Simvastatin	
Erhöhte Verapamilspiegel Clarithromycin - Verapamil	

Pubmed(2)

Effekt im Detail
Die AUC von Simvastatin in in Kombination mit Verapamil um ca. das 4fache erhöht(L)(L). Dadurch ist das Risiko für Myopathien und Rhabdomyolyse erhöht, insbesondere bei höheren Dosierungen. Mögliche Symptome sind Muskelschmerzen, Muskelschwäche und dunkler Urin(L).

Klinische Massnahmen
Diese Kombination sollte vermieden werden. Eine bessere Alternative wäre Pravastatin, da dieses nicht signifikant über das CYP-System metabolisiert wird oder Rosuvastatin, welches nur zu 10% metabolisiert wird(F)(F)(L). Regelmässige CK-Bestimmungen.

Autor: Gerd Kullak-Ublick KPT

Abbildung 6: Information über die Folgen der Interaktion und die Klinischen Massnahmen.

Eine innovative und noch in keiner Interaktionsdatenbank vorhandene Funktion ist die Anzeige von Alternativen. In diesem Fenster werden alle möglichen Alternativen der gleichen therapeutischen Gruppe angezeigt und mit Hilfe eines Farbcodes wird auf einen Blick ersichtlich, ob eine andere

Substanz der gleichen therapeutischen Gruppe ein geringeres Interaktionspotential aufweist. Es wird dem Benutzer so auf einfache und logische Art ermöglicht, die beste Substanz der jeweiligen Arzneimittelklasse zu ermitteln. Das zuvor gewählte Medikament kann auf dem Rezeptblock einfach mit einem Klick durch die in jenem Kontext besser passende Arznei ersetzt werden.

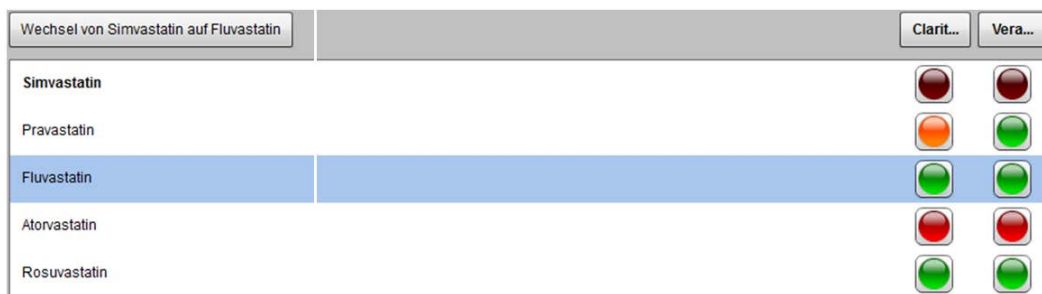


Abbildung 7: Übersicht über alternative Substanzen der gleichen therapeutischen Gruppe.

Als Beispiel kann die Kombination von Simvastatin und Verapamil erwähnt werden: Die gleichzeitige Anwendung kann schwerwiegende klinische Konsequenzen haben, da das Risiko für Myopathien stark erhöht ist (29). Pravastatin und Rosuvastatin gehören zu derselben therapeutischen Gruppe wie Simvastatin, weisen hingegen in diesem Kontext kein Interaktionspotential auf (30, 31). Diese Information kann visuell einfach und dennoch eindeutig vermittelt werden. Es wird zwar graphisch eine bessere Alternative vorgeschlagen, der Arzt muss aber selbst über das weitere Vorgehen entscheiden.

3. Methode und Vorgehen

Es gibt bereits zahlreiche Interaktionschecks und jeder hat Vor- und Nachteile. Das Ziel dieser Arbeit war es alle Vorteile der jeweiligen Programme in einem Konzept zu vereinigen und sinnvoll zu ergänzen. Um den Schweregrad der einzelnen Interaktionen standardisiert zu eruieren, galt es zudem ein entsprechendes Schema zu entwickeln, da bisher noch kein solches Schema verfügbar ist.

Bei der Entwicklung der Interaktionsdatenbank wurden verschiedene Aspekte einbezogen:

Der Interaktionscheck muss gut in den Arbeitsprozess integrierbar sein, denn nur ein gut integrierbares Programm wird auch rege genutzt und kann den Arzt in seiner Tätigkeit unterstützen ohne ihn dabei abzulenken. Dazu gehört auch, dass die Datenbank nicht wie bei anderen Interaktionschecks in Form einer Auflistung aller möglichen Interaktion dargestellt wird. Es sollten exakt diejenigen Informationen angezeigt werden, die der Benutzer wissen will. So kann besser auf die Kernaussage fokussiert werden und die Aufmerksamkeit wird nicht durch unnötige Informationen abgelenkt. Zudem sollen die Informationen kompakt und übersichtlich präsentiert werden, damit sie im Verschreibungsprozess auch berücksichtigt werden. Zuviel Information kann den Benutzer von seiner Arbeit ablenken oder ihn gar davon abhalten, das Programm zu gebrauchen.

Die Darstellung der Inhalte soll möglichst übersichtlich und das Abrufen der gewünschten Informationen so intuitiv wie möglich sein. Zudem sollten die Informationen strukturiert präsentiert werden: Die Kernaussage soll visualisiert dargestellt werden und einen ersten klaren Überblick verschaffen. Vertiefende Inhalte sollten einfach abrufbar sein, aber nicht automatisch angezeigt werden.

Die Datenbank soll ständig dem aktuellen Wissensstand angepasst werden können, das heisst, die Datenbank wird nie vollständig abgeschlossen sein. Es soll sich um ein laufendes System handeln, in dem jederzeit Inhalte hinzugefügt, verändert oder gelöscht werden können. Um dieses Ziel zu erreichen, werden Meldungen von verschiedenen Quellen für die Datenbank berücksichtigt.

3.1. Vorgehen

3.1.1. Aufbau der Datenbank

Um die Datenbank aufzubauen, wurden circa 100 Konsilien des Medikamenteninformationsdienstes (MID) der Klinik für klinische Pharmakologie und Toxikologie (KPT) analysiert und ausgewertet. Es wurde dabei ersichtlich, welche pharmakologischen Fragestellungen in der Praxis relevant sind und welche Informationen von praktizierenden Ärzten benötigt werden. In einem nächsten Schritt wurde anhand dieser Erkenntnisse eine Excel-Tabelle geschaffen, wo die entsprechenden Informationen in unterschiedliche Spalten eingetragen werden können. Diese Tabelle dient als Grundlage für den Aufbau der Datenbank und wurde während der Entwicklungsphase mehrmals verändert und erweitert. Teile dieser Tabelle werden in den Interaktionscheck von EPha.ch aufgenommen und dem Nutzer auch angezeigt, andere Spalten dienen lediglich der internen Kontrolle und sind für den Nutzer nicht sichtbar.

Damit die Inhalte der Datenbank formal wie auch inhaltlich einheitlich gestaltet und erfasst werden können, war es nötig eine Anleitung zu kreieren, die den künftigen Autoren als Leitfaden dienen soll.

3.1.2. Klassifikationssystem

Der Schweregrad der einzelnen Arzneimittelinteraktionen sollte – analog zu bereits existierenden Datenbanken – mittels einer fünfstufigen Skala klassifiziert werden. Das Klassifikationssystem berücksichtigt dabei die Empfehlung von Hansten und Horn aus dem Jahre 2001, dass Interaktionen entsprechend ihrer notwendigen Management Optionen klassifiziert werden sollten (18).

Da kein generell anwendbares Schema zur Klassifizierung von Arzneimittelinteraktionen erhältlich ist, galt es ein gültiges Schema für die standardisierte Einteilung zu entwickeln. Dabei wurden von einer Expertengruppe wichtige Fakten und Kriterien, die den Schweregrad einer Interaktionen mitbestimmen, zusammengetragen und in zahlreichen Revidierungen zu einem Flussdiagramm zusammengeführt. Die Gültigkeit des Algorithmus galt es statistisch zu bestätigen. Dazu wurden 100 zufällig ausgewählte Medikamentenwechselwirkungen von einem geschulten klinischen Pharmakologen unabhängig bewertet und der Schweregrad in der Datenbank von Micromedex nachgeschaut. Da Micromedex eine leicht andere Klassifikation als EPha.ch verwendet, wurden die Schweregradangaben von Micromedex adaptiert.

3.1.3. Klinische Relevanz

Um die Akzeptanz der Datenbank hoch zu halten und eine „Alarmermüdung“ seitens der Nutzer zu vermeiden, sollte die klinische Relevanz der einzelnen Interaktionen möglichst exakt eingeschätzt werden (14, 20). Mit der Auswertung von Meldungen von praktizierenden Ärzten, können häufige klinische Probleme erkannt und die entsprechenden Informationen in der Datenbank veröffentlicht werden. Da aber gleichzeitig auch Interaktionen, die bloss in Patientenpopulationen mit prädisponierenden Risikofaktoren zu schwerwiegenden Konsequenzen führen können, angezeigt werden müssen, ist die adäquate Einschätzung der klinischen Relevanz eine grosse Herausforderung.

Um die klinische Relevanz der angezeigten Inhalte zu verbessern, möchte EPha.ch in Zukunft das Verschreibungsverhalten der Nutzer anonymisiert analysieren. Medikamentenkombinationen, die auf dem virtuellen Rezeptblock als Interaktion angezeigt werden und trotzdem verschrieben werden, sollen überprüft und die erläuternden Inhalte neu überarbeitet werden. So können diejenigen Interaktionen mit einer hohen klinischen Relevanz noch besser von denen mit einer geringeren Relevanz unterschieden und die Inhalte der Datenbank dementsprechend angepasst werden. Die Datenbank wird durch diesen Kreislauf kontinuierlich verbessert.

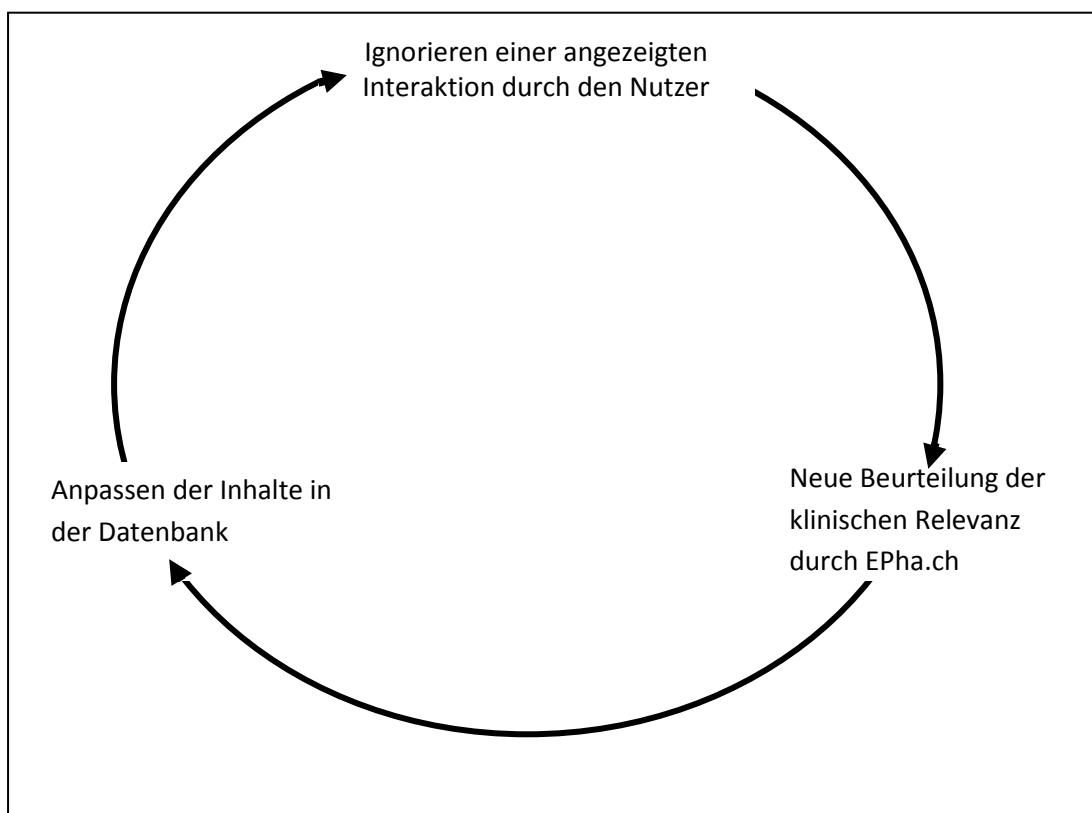


Abbildung 8: Neuevaluation von ignorierten Interaktionswarnungen

3.2. Datenquellen

3.2.1. Rückmeldungen von praktizierenden Ärzten

Die EPha.ch-Nutzer werden dazu aufgefordert, die für ihre Tätigkeit klinisch relevanten Interaktionen den Autoren der Datenbank zu melden. Klinisch relevante Probleme in der ärztlichen Praxis können so erkannt werden und die entsprechenden Inhalte in den Interaktionscheck aufgenommen werden. Dieses Wissen kann auf diese Weise rasch an weitere EPha.ch-Nutzer zurückgegeben werden. Ebenso sollen Meldungen von praktizierenden Ärzten an das regionale Pharmacovigilance-Zentrum in die Datenbank aufgenommen werden. Eine Studie aus Deutschland untersuchte, wie lange es dauert, bis eine neue Kontraindikation aus den USA oder Deutschland im jeweils anderen Land anerkannt wurde: Dies kann bis zu 31 Monate dauern (32). EPha.ch setzte sich zum Ziel, durch die enge Zusammenarbeit mit dem Pharmacovigilance-Zentrum schneller auf neue Erkenntnisse in der Anwendung von Arzneimitteln reagieren zu können.

Nebst der engen Zusammenarbeit mit dem regionalen Pharmacovigilance-Zentrum werden auch Informationen aus dem Medikamenteninformationsdienst der Klinik für klinische Pharmakologie und Toxikologie (KPT) analysiert und ausgewertet. Die Konsilien für praktizierende Ärzte greifen die praxisrelevanten Probleme auf und zeigen Lösungsvorschläge auf. Durch die Analyse dieser Konsilien können klinisch relevante Interaktionen gut erkannt und die Datenbank rasch dementsprechend angepasst werden.

3.2.2. Fachgesellschaften

Nebst Meldungen von praktizierenden Ärzten werden auch aktuelle Publikationen ausgewertet und die Datenbank dem neusten wissenschaftlichen Stand der Forschung angepasst. Überdies werden Vorgaben von Fachgesellschaften recherchiert und in der Datenbank berücksichtigt. Dank diesen zwei Pfeilern der Wissenschaft wird die Interaktionsdatenbank auf dem bestmöglichen Stand des Wissens gehalten.

3.2.3. Wissenschaftliche Literatur

Jede in die Datenbank aufgenommene Interaktion soll wenn immer möglich mit wissenschaftlichen Artikeln belegt sein, die in der späteren Darstellung auch zitiert und via Pubmed verlinkt wird.

Da manche Kombinationen potentiell letal sind, werden nicht alle Arzneimittelkombinationen auch wissenschaftlich untersucht. Falls keine wissenschaftlichen Publikationen verfügbar sind, kann auch auf die Fachinformation im Kompendium verwiesen werden.

3.3. Statistische Methoden

Um die Gültigkeit des neu entwickelten Algorithmus für die Beurteilung des Schweregrads zu belegen, wird das Flussdiagramm mit der Bewertung eines klinischen Pharmakologen sowie der Bewertung von Micromedex verglichen. Die Einschätzung des klinischen Pharmakologen wird bei der Validierung als Goldstandard angenommen. Es kann statistisch analysiert werden, wie gut das neu entwickelte Bewertungssystem (im folgenden EPha genannt) und die Klassifikation von Micromedex mit der Einschätzung des klinischen Pharmakologen (=KPT) übereinstimmen. Es werden die Interrater-Reliabilität (Kappa) und die Bland-Altman-Methode angewendet. Ein systematischer Messfehler kann mit der Methode nach Wilson ausgeschlossen werden.

3.3.1. Anzahl übereinstimmender Bewertungen

Die Anzahl der übereinstimmenden Bewertungen zweier verschiedener Klassifikationssystem (=agreement) und die Anzahl der nicht übereinstimmenden Bewertungen (disagreement) wurde zuerst bestimmt. Dabei wird die relative Häufigkeit (K/n) berechnet und mit dem 95%-Konfidenzintervall nach Wilson ergänzt. Falls eine relative Häufigkeit ausserhalb des 95%-Konfidenzintervall liegt, wird dies als ein statistisch gesicherter Unterschied interpretiert. Mit dieser Methode wird lediglich eruiert, wie häufig die beiden verschiedenen Systeme in ihrer Bewertung übereinstimmen, es kann aber nicht gezeigt werden, ob ein Bewertungssystem tendenziell höher oder tiefer bewertet oder wie weit die einzelnen, sich unterscheidenden Bewertungen auseinander liegen.

3.3.2. Übereinstimmung der Bewertungssysteme

Mit Hilfe des Cohens-Kappa (κ) kann die Interrater-Reliabilität bestimmt werden, wobei hier der Rater als Bewertungssystem angesehen wird (=Inter-Bewertungssystem-Reliabilität). Es wird also geprüft, wie konkordant zwei verschiedene Bewertungssysteme sind. Das Ergebnis (κ) entspricht dem zufallskorrigierten Anteil übereinstimmender Bewertungen.

Kappa kann dabei Werte zwischen +1.0 (= hohe Konkordanz) und 0 (= keine Konkordanz) annehmen. Die Übereinstimmung kann nach Altman (33) folgendermassen eingeteilt werden

Kappa (κ)	Rating	Beschreibung
$\kappa < 0.2$	Poor	Schwache Übereinstimmung
$0.21 \leq \kappa \leq 0.4$	Fair	Leichte Übereinstimmung
$0.42 \leq \kappa \leq 0.6$	Moderate	Mittelmässige Übereinstimmung
	Good	Gute Übereinstimmung
$0.81 \leq \kappa \leq 1$	Very good	Sehr gute Übereinstimmung

Tabelle 2: Übereinstimmung der Bewertungssysteme nach Altman (33)

Mit der Kappa-Statistik wird ein Zusammenhang zweier Messmethoden untersucht, eine tendenzielle Abweichung zwischen den Bewertungssystemen hingegen ist auch hier nicht ersichtlich.

3.3.3. Genauigkeit der Bewertungssysteme

Mit der Bland-Altman-Methode kann die Genauigkeit der Übereinstimmung zweier Klassifikationssysteme ermittelt werden. Für die Anwendung dieser Methode wurde die Klassifikation umcodiert, das heisst A wurde zu 1, B zu 2, C zu 3 und so weiter. Eine Differenz zwischen Wertung C und A beträgt also 2. Bei dieser Methode werden die Differenzen der in Zahlen umcodierten Wertungen gegen ihre Mittelwerte aufgetragen. Dank den Differenzen kann eine systematische Abweichung (Bias) zwischen zwei Wertungsmethoden erkannt werden. Die Ergebnisse können graphisch dargestellt werden, wobei die 95% limits of agreement nach Altman (33) angegeben werden. Dies ist die einzige der der angewendeten statistischen Methoden, die eine tendenzielle Abweichung – also ein systematischer Messfehler – eines Bewertungssystems erkennen würde.

4. Resultat

In einem ersten Schritt wurde anhand der 100 erwähnten Konsilien eine Arbeitsanweisung für das Erstellen von neuen Interaktionen erarbeitet. Diese dient der einheitlichen Erfassung von neuen Interaktionen und ermöglicht es mehreren Autoren gleichzeitig die Datenbank zu erweitern.

Nebst dieser Anleitung wurde ein neues Bewertungssystem für den Schweregrad von Interaktionen erarbeitet, das in Anlehnung an bereits existierende Datenbanken die Skala A-D und X für kontraindiziert verwendet und Interaktionen entsprechend den nötigen klinischen Massnahmen klassifiziert (18).

4.1. Standard Operating Procedure (SOP)

Die Interaktionsdatenbank wird mit Hilfe einer Excel-Tabelle erstellt. Die SOP-Anleitung zur Erstellung von Interaktionen dient dazu Interaktionen in der Datenbank einheitlich zu erfassen und die vorgegebenen Spalten korrekt auszufüllen. Mehrere Autoren können so gleichzeitig neue Interaktionen aufnehmen und in die Datenbank übertragen. Die Datenbank wird so effizienter aufgebaut und die Inhalte können rascher vervollständigt werden. Im Folgenden werden die wichtigsten Vorgaben kurz erläutert:

4.1.1. Dokumentation

Um die Inhalte einheitlich präsentieren zu können, wurden formale Vorgaben geschaffen. Diese ermöglichen ausserdem, dass die Daten aus der Excel-Tabelle einfacher in die Datenbank des Interaktionschecks übertragen werden können.

Jede Interaktion soll mit einer Quelle belegt sein, diese ist in eckigen Klammern [] anzugeben. Wenn immer möglich sollen Originalpublikationen aus dem Pubmed zitiert und diese mit der PMID angegeben werden. Auf die Fachinformation soll nur dann verwiesen werden, wenn keine wissenschaftlichen Publikationen vorhanden sind. Hier ist der Pharmacode anzugeben.

Die Sprache der Inhalte ist einfach und verständlich zu wählen, so dass im Arbeitsalltag die Informationen schnell verarbeitet werden können. Bei einzelnen Spalten gibt es eine Zeichenzahlbegrenzung um die Übersichtlichkeit bei der Anzeige zu gewährleisten. Kurzsätze sind möglich.

Die einzelnen Spalten der Tabelle sollen entsprechend den Vorgaben in der SOP ausgefüllt werden. Nicht alle ausgefüllten Spalten werden im Interaktionscheck von EPha.ch angezeigt, einige Inhalte dienen lediglich der internen Kontrolle.

Eine genaue Übersicht über die einzelnen Spalten und ihre Erläuterung befindet sich im Anhang.

4.1.2. Inhalte

Für die Aufnahme in die Datenbank ist es nicht von Bedeutung, welcher Mechanismen der Interaktionen zu Grunde liegt; es werden sowohl pharmakokinetische als auch pharmakodynamische Ursachen berücksichtigt, ebenso wie eine mögliche Verlängerung der QT-Zeit beider Substanzen. Im Gegensatz zu anderen bereits existierenden Interaktionsdatenbanken werden bei EPha.ch auch Arzneimittelkombinationen in der Datenbank registriert, die nach neustem wissenschaftlichem Stand kein Interaktionspotential aufweisen. Dem Benutzer wird so signalisiert, dass die gewünschte Kombination ohne ein zusätzliches Risiko für unerwünschte Wirkungen eingesetzt werden kann. Diese Kombinationen werden mit dem Schweregrad A bewertet. Auch klinisch eingesetzte Kombinationen, die mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen behaftet sind, werden in die Datenbank aufgenommen. So kann der Arzt über das Risiko für vermehrte Nebenwirkungen informiert werden, aber er erfährt auch, dass die Kombination in gewissen klinischen Situationen eingesetzt wird. Zum Beispiel wird die Kombination von Aspirin® und Phenprocoumon/Marcoumar® bei Herzpatienten teilweise eingesetzt, obwohl sie mit einem erhöhten Risiko für Blutungen behaftet ist (34). Solche Kombinationen werden mit dem Schweregrad B bewertet.

Jede Interaktion soll wenn immer möglich mit einer wissenschaftlichen Studie oder der Fachinformation belegt sein.

Nicht in die Datenbank aufgenommen werden Interaktionen, die offensichtlich sind: Zum Beispiel enthält die Datenbank keine Antidota und auch pharmakokinetisch naheliegende Interaktionen wie beispielsweise klare Agonist-Antagonist-Interaktionen.

Interaktionen durch die gleichzeitige Anwendung von intravenös applizierten Substanzen, die chemisch oder physikalisch nicht kompatibel sind und deshalb nicht gemeinsam in einer Infusionslösung oder Spritze abgegeben werden sollen, werden nicht in die Datenbank aufgenommen, obwohl sie klinisch von hoher Bedeutung sind. Ebenfalls kaum berücksichtigte Interaktionen sind hochspezifische Spitalmedikationen, wie zum Beispiel Anästhetika oder zytostatische Therapien. Da diese Arzneimittel üblicherweise nicht über eine Computersoftware wie EPha.ch verschrieben werden, werden sie auch nicht in die Datenbank aufgenommen, wie dies auch in anderen Interaktionsdatenbanken der Fall ist (4).

4.1.3. Information

Das Ziel des Interaktionschecks von EPha.ch ist es, möglichst nur klinisch relevante Interaktionen anzuzeigen, damit der Benutzer auf die wichtigen Informationen fokussieren kann und nicht durch unnötige klinisch weniger relevante Warnungen abgelenkt wird. Deshalb sind viele in die Datenbank aufgenommene Interaktionen in klinischen Alltagssituationen aufgetreten. Konkret heisst das, dass diesen Interaktionen eine Meldung oder Anfrage an die KPT zu Grunde liegt. Ausgehend von den Meldungen an die Pharmacovigilance und Anfragen an den Medikamenteninformationsdienst der KPT konnten die klinisch relevanten Probleme eruiert werden und so entstand eine Selektion an häufigen klinischen Fragestellungen. Zu jeder Meldung werden die entsprechenden wissenschaftlichen Publikationen nachgeschlagen und erst dann werden die nötigen Informationen zu der Interaktion erstellt und in die Datenbank eingefügt.

Nebst den Meldungen und Anfragen von praktizierenden Ärzten werden auch Vorgaben von Fachgesellschaften sowie neuste Ergebnisse der Arzneimittelforschung berücksichtigt und in die Datenbank aufgenommen.

Zu einem späteren Zeitpunkt soll zudem das Verschreibungsverhalten auf EPha.ch analysiert werden und so häufige Fehlverschreibungen erkannt und ebenfalls in der Datenbank aufgenommen werden. Die ignorierten Warnungen werden überprüft und gegebenenfalls angepasst, um so die klinische Relevanz zu erhöhen.

4.1.4. Revision

Um die Transparenz des Interaktionschecks für den Benutzer zu erhöhen, wird bei jeder Interaktion namentlich auf den Autor der Informationen verwiesen. Zudem wird jede neu aufgenommene Interaktion von einem geschulten klinischen Pharmakologen kontrolliert und freigegeben, wodurch allfällige Ungenauigkeiten, Fehler oder unklare Formulierungen erkannt und verbessert werden können. Durch dieses Vieraugenprinzip kann ein hoher Qualitätsstandard erreicht werden.

4.2. Umsetzung

Die Erarbeitung einer visuell ansprechenden und dennoch funktionalen Darstellung der Inhalte aus der Interaktionsdatenbank war eine der grossen Herausforderungen. Die Informationen zu den Interaktionen sollten möglichst einfach und trotzdem eindeutig und übersichtlich angezeigt werden. In mehreren Schritten wurde ein dreidimensionales Pfeilmodell mit einem Farbcode entwickelt: In einem ersten Überblick sind alle wichtigen Informationen schnell und eindeutig ersichtlich und zudem wird visuell dargestellt, welche Substanz der Täter ist, also die Interaktion verursacht und welche Substanz das „Opfer“ ist, also in ihrer Wirkung beeinflusst wird. Die Erarbeitung der perfekten Darstellung war ein schwieriger und langer Prozess und das Modell wurde mehrmals komplett neu begonnen. Das Team von EPha.ch ist überzeugt, dass mit dem dreidimensionalen Pfeilmodell die Informationen gut und übersichtlich dargestellt werden und dass die Informationen vom Nutzer auch intuitiv richtig aufgenommen werden können. Überdies funktioniert das dreidimensionale Modell sowohl bei zwei als auch bei zahlreichen gegenseitig interagierenden Substanzen.

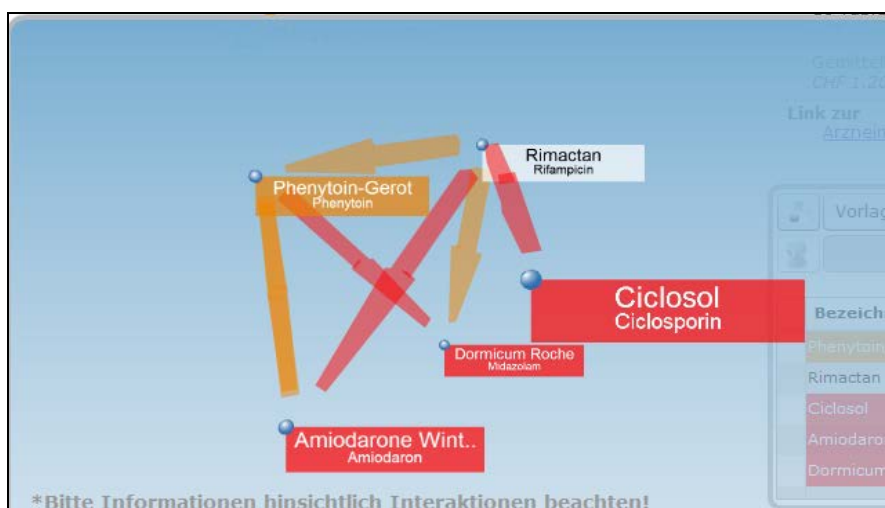


Abbildung 9: Das Pfeilmodell funktioniert auch bei zahlreichen interagierenden Substanzen.

Im Gegensatz zu anderen Interaktions-Datenbanken ist bei EPha.ch die Kernaussage visualisiert dargestellt und somit sind die Informationen schneller und intuitiv ersichtlich.

Da der Nutzer nicht zu viele Fakten auf einmal aufnehmen und verarbeiten kann, wird das Fenster mit den detaillierten Informationen nur nach einem Klick auf den jeweiligen Pfeil geöffnet: Die Informationen sind automatisch im Arbeitsprozess abrufbar, gleichzeitig wird der Nutzer aber nicht durch zu viele Warnungen verunsichert. Es wird also nur das angezeigt, was der Nutzer konkret wissen will.

4.2.1. Kategorien

Alle Rubriken sind inhaltlich so einfach wie möglich und so fundiert wie nötig gehalten, um die Einbindung der Verschreibungssoftware in den Praxisalltag zu gewährleisten. Nur mit solch prägnanten Informationen ist der Nutzer motiviert die Software auch täglich zu gebrauchen.

Effekt	Der Effekt ist als Beschreibung der Interaktion im Pfeilmodell und als Überschrift im Interaktionsfenster angezeigt. Diese Information soll kurz und prägnant sein, wie zum Beispiel „erniedrigte Fluconazolspiegel“. Es wird dem Benutzer überlassen, was er mit dieser kurzen Information macht. Bei Bedarf können weiterführende Details abgerufen werden.
Effekt im Detail	Dieses Informationsfeld wird nur bei Bedarf angezeigt. Der genaue Effekt der Interaktion soll mit wissenschaftlich belegten Informationen erläutert werden. Diese Rubrik ist zwar ausführlicher, aber die Information ist immer noch zusammengefasst, so dass sie im Arbeitsprozess schnell verarbeitet werden kann. Falls weiterführende Informationen gebraucht werden, kann über einen Link ins Pubmed die Originalliteratur aufgerufen werden.
Klinische Massnahmen	Der Benutzer soll sich über das klinisch notwendige Vorgehen informieren können. Dabei soll der Arzt nicht bevormundet werden, sondern viel mehr Ratschläge erhalten und danach seine eigene, auf den Patienten abgestimmte Entscheidung fällen. Das Computerprogramm kann das ärztliche Handeln und individuelle Abwägen von Entscheidungen nicht ersetzen!
Mechanismus	Der Mechanismus wird als Mouse-Over für den interessierten Benutzer angezeigt. Da der zu Grunde liegende Mechanismus einer Interaktion für klinische Entscheidungen nicht unbedingt relevant ist, wird diese Information nur versteckt angezeigt. Damit wird verhindert, dass dem Benutzer zu viele Informationen angezeigt werden und so das klinisch Relevante übersehen wird, doch der Benutzer erhält bei Bedarf die Information ohne zusätzlichen Klick.
Alternativen	Anhand einer Matrix werden weitere Substanzen der gleichen therapeutischen Gruppe angezeigt und es ist visualisiert erkennbar, ob eine andere Substanz in diesem Kontext besser geeignet wäre. Dabei kann die problematische Substanz auf dem Rezeptblock einfach mittels eines Klicks durch die bessere Alternative ersetzt werden.

Tabelle 3: Im Interaktionscheck angezeigt Informationen und deren Erläuterung.

Für den grössten Teil der Interaktionen reichen diese kurzen Angaben aus, um die Interaktion klinisch richtig einzuschätzen und dementsprechend zu handeln. Falls jedoch weiterführende Informationen benötigt werden, kann jederzeit über einen Link die Originalliteratur im Pubmed dazu aufgerufen werden.







Clarithromycin Erhöhtes Risiko für Myopathien Clarithromycin - Simvastatin	 <p>Mechanismus: Clarithromycin hemmt CYP3A4 stark und damit auch den Metabolismus von Simvastatin [PMID:11197581]</p>	Pubmed(2)
<p>Effekt im Detail</p> <p>Die AUC von Simvastatin ist in Kombination mit Clarithromycin um das 10-fache erhöht(L). Dadurch ist das Risiko für Myopathien und Rhabdomyolyse erhöht, insbesondere bei höheren Dosierungen. Mögliche Symptome sind Muskelschmerzen, Muskelschwäche und dunkler Urin(L).</p> <p>Klinische Massnahmen</p> <p>Diese Kombination soll vermieden werden. Falls eine Therapie mit Clarithromycin angezeigt ist, sollte Simvastatin vorübergehend pausiert werden oder eine andere Statintherapie gewählt werden. Weniger interaktionsanfällig wären beispielsweise Pravastatin, Rosuvastatin oder Fluvastatin.</p> <p>Autor: Gerd Kullak-Ublick</p>		
<div> <div> Klarithromycin Erythromycin Spiramycin Roxithromycin Azithromycin </div> <div>      </div> </div>		

Abbildung 10: Graphische Anzeige der Inhalte im Interaktionscheck.

4.2.2. Klassifikation nach Schweregrad

Jede Interaktion wird bei EPha.ch einzeln bezüglich ihres klinischen Schweregrads klassifiziert. Zu Beginn des Projekts, wurde das Dokumentationsniveau zu jeder Interaktion ebenfalls mitberücksichtigt, im Verlauf zeigte sich jedoch, dass dieses Vorgehen wenig sinnvoll ist. Zwar benützen andere Datenbanken ebenfalls zwei unterschiedliche Klassifikationssysteme, die sowohl die klinische Relevanz wie auch die Qualität der benutzten Quellen bewerten (4). Doch heutzutage ist der theoretische Hintergrund zu einzelnen Interaktionen eindeutig besser bekannt und die klinischen Konsequenzen einer Arzneimittelkombination können aufgrund von pharmakologischen Prinzipien vorausgesagt werden. Deshalb verzichten wir auf eine Klassifizierung des Dokumentationsniveaus.

Der Schweregrad einer Interaktion kann als kürzeste Zusammenfassung aufgefasst werden und ist massgeblich für das weitere Vorgehen des Arztes entscheidend: Eine als geringfügig eingestufte Interaktion sollte beim Arzt eine andere Reaktion auslösen als eine Interaktion, die als schwerwiegend bewertet wurde. Der Schweregrad widerspiegelt zwar die klinische Relevanz einer Interaktion, man kann sich dabei aber nicht darauf verlassen, dass eine als geringfügig eingestufte Interaktion nicht zu schweren Folgen führen kann: So kann eine vermeintlich geringfügige Interaktion, die beispielsweise zu erhöhten Betablockerspiegel und damit zu einer Hypotonie führt, zu einem Sturz führen, der eine Fraktur nach sich zieht. Dennoch kann die Angabe des Schweregrads zur groben Abschätzung des Interaktionspotenzials dienen und kann für den Arzt hilfreich sein.

Für die Ermittlung des Schweregrads von einzelnen Interaktionspaaren, wurde ein Algorithmus entwickelt, mit dem die Interaktionen objektiv und standardisiert bewertet werden können. Dieses Flussdiagramm wurde in mehreren Schritten erarbeitet und mehrfach modifiziert und dem klinischen Alltag angepasst. Das System berücksichtigt auch klinisch eingesetzte Kombinationen, die aber mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen behaftet sind. Das Klassifikationssystem für die Beurteilung des Schweregrads besteht aus einer fünfstufigen Skala, die von A (= keine Interaktion) bis X (= kontraindiziert) reicht und enthält grobe Hinweise zum Management einer Interaktion. Bereits im 2001 gaben Hansten und Horn den Ratschlag, dass Interaktionen entsprechend den Managementoptionen zu beurteilen sind, denn der grösste Teil der Interaktion ist auch mit einfachen Massnahmen zu umgehen oder mindestens zu mildern (16). Andere Datenbanken benutzen eine ähnliche Form der Klassifizierung: Pharmavista (27) beispielsweise benutzt genau denselben Ansatz, während Micromedex (26) weder Management Hinweise gibt, noch über die Kategorie A (= keine Interaktion) verfügt. Das Weglassen dieser Stufe lässt den Nutzer im Ungewissen, ob diese Kombination noch nicht beschrieben worden ist oder wirklich kein Interaktionspotential aufweist.

Klassifikation	Definition
A	Keine bekannte Interaktion. Keine zusätzlichen Massnahmen erforderlich.
B	Geringfügige Interaktion. Monitorisieren und/oder Dosisanpassung als Vorsichtsmassnahme.
C	Mittelgradige Interaktion. Monitorisieren und Dosisanpassung empfohlen.
D	Schwerwiegende Interaktion. Kombination ist zu vermeiden oder ein engmaschiges Monitorisieren und eine Dosisanpassung unumgänglich.
X	Kontraindizierte Kombination.

Tabelle 4: Fünfstufige Skalierung des Schweregrads

Ein Farbcode signalisiert eine Ampel und soll dem Schweregrad zusätzlichen Ausdruck verleihen. Da diese Einstufung eindeutig und intuitiver ist, wird in der Internetapplikation nur der Farbcode angezeigt, der Buchstabe ist nur sekundär ersichtlich.

Die standardisierte Klassifizierung von Interaktionen enthält die folgenden Entscheidungsschritte:

- Besteht bei der eingesetzten Kombination ein bekanntes Interaktionspotential?
- Ist die Kombination therapeutisch bewusst eingesetzt und der Nutzen wissenschaftlich belegt?
- Kann die Interaktion zu bleibenden Schäden führen?
- Wie häufig treten klinische Auswirkungen der Interaktion auf?
- Ist eine alternative Substanz der gleichen therapeutischen Gruppe mit einem geringeren Interaktionspotential verfügbar?

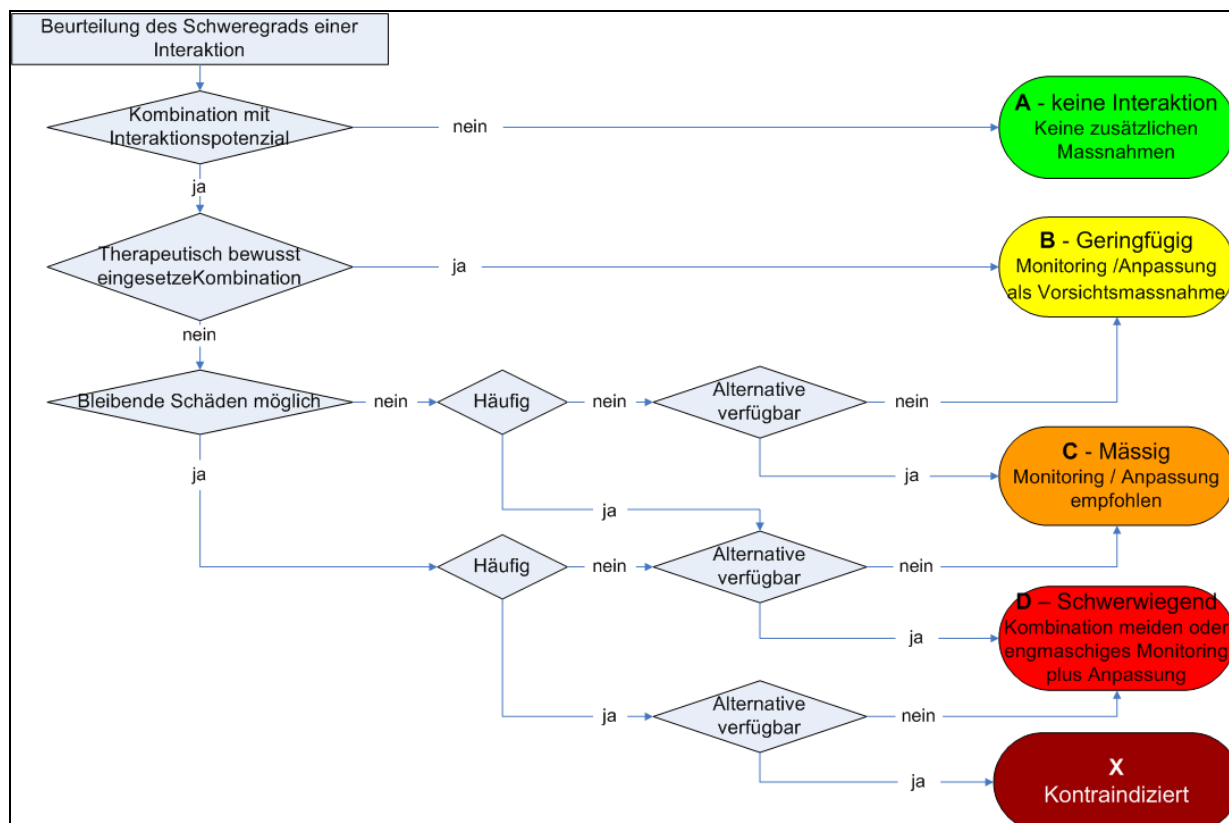


Abbildung 11: Flussdiagramm zur Bewertung des Schweregrads von Interaktionen

4.3. Validierung

Um die Gültigkeit des neu erarbeiteten Algorithmus zu belegen, wurde der Flowchart statistisch validiert. Dazu wurden 100 zufällig ausgewählte Interaktionen sowohl mit dem neu erarbeiteten Modell (im folgenden EPha genannt) als auch von einem unabhängigen und geschulten klinischen Pharmakologen (im folgenden KPT) bewertet. Zudem wurde die Einschätzung von Micromedex nachgeschaut. Die Einschätzung des klinischen Pharmakologen wurde dabei als Goldstandard angesehen.

4.3.1. Anzahl übereinstimmender Bewertungen

Die einzelnen Bewertungen wurden auf ihre Übereinstimmung geprüft. Die Übereinstimmung von EPha und KPT liegt bei 70% (95%-CI[61%,79%]). 30% der Bewertungen unterscheiden sich (95%-CI[21%,39%]).

Bei dem Vergleich von Micromedex mit KPT liegt die Übereinstimmung bei 55% (95%-CI [43%,67%]) und die Nichtübereinstimmung bei 45% (95%-CI[33%,57%]).

Konkret heisst das, dass das Bewertungssystem von EPha häufiger mit der Einschätzung des Pharmakologen übereinstimmt als die Bewertung von Micromedex. Weitere Informationen sind aber aus dieser Auswertung nicht ersichtlich. Mit dieser statistischen Methode kann nicht eruiert werden, wie stark die Werte, die nicht übereinstimmen vom Goldstandard abweichen. So könnte es sein, dass ein Klassifikationssystem zwar mehr Übereinstimmungen mit dem Goldstandard KPT hat, die sich unterscheidenden Werte aber massiv von der KPT-Bewertung abweichen.

4.3.2. Übereinstimmung der Bewertungssystemen

Mit Kappa (κ) wird die Bewertungssystem-Reliabilität bestimmt, es wird also die Übereinstimmung zweier Bewertungssysteme geprüft. Bei dem Vergleich von EPha mit KPT ergibt sich ein Kappa von 0.604 (95%-CI[0.48,0.73]). Dieser Wert für Kappa liegt laut Altman genau im Grenzbereich zwischen moderater/mittelmässiger und guter Übereinstimmung. Der Vergleich von Micromedex mit KPT zeigt ein Kappa von 0.245 (95%-CI[0.06,0.43]). Dieser Wert für Kappa zeigt bloss eine leichte Übereinstimmung mit dem Goldstandard.

Weil sich die Konfidenzintervall der beiden Bewertungssysteme nicht überschneiden zeigen diese Zahlen, dass das Bewertungssystem von EPha generell besser mit dem Goldstandard übereinstimmt als dasjenige von Micromedex.

4.3.3. Genauigkeit der Bewertungssysteme

Mit der Bland-Altman-Methode kann graphisch ermittelt werden, wie gut zwei Bewertungssysteme übereinstimmen. Dies ist die einzige Methode, mit der einen allfälligen systematischen Messfehler eines Systems erkannt werden könnte.

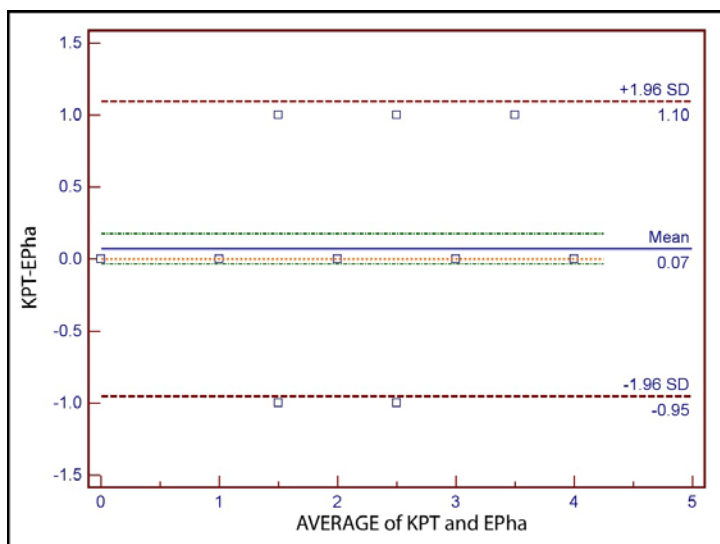


Abbildung 12: Bland-Altman-Plot für den Vergleich der Bewertung vom klinischem Pharmakologen (KPT) und des neuen Bewertungssystems (EPha)

Abbildung 12 zeigt den Vergleich von KPT mit EPha. Hier liegen die limits of agreement zwischen -0.95 und 1.1. Die orange Linie bezeichnet die durchschnittliche Abweichung aller Wertungen zwischen KPT und EPha und wird hier durch die grüne Linie eingeschlossen. Dies bedeutet, dass bei diesem Vergleich kein systematischer Messfehler von EPha im Vergleich mit KPT nachgewiesen werden konnte.

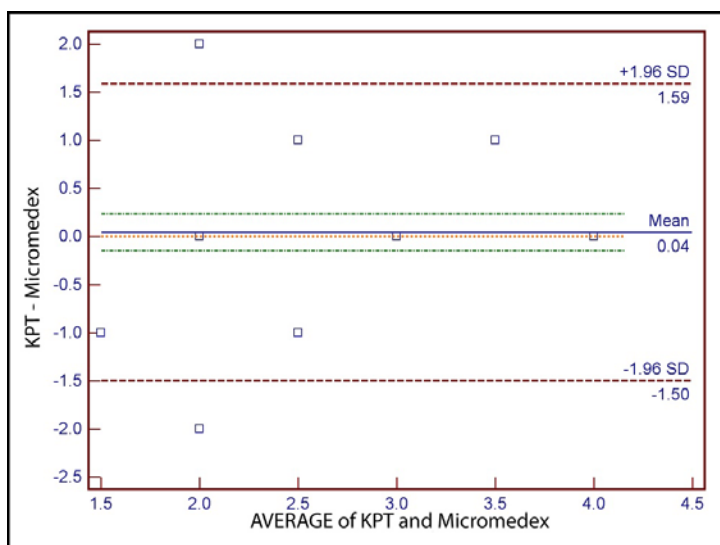


Abbildung 13: Bland-Altman-Plot für den Vergleich der Bewertung vom klinischem Pharmakologen (KPT) und Micromedex

Abbildung 13 zeigt den Vergleich von KPT mit Micromedex. Hier liegen die limits of agreement bei -1.50 und 1.59. Die durchschnittliche Abweichung aller Wertungen zwischen KPT und Micromedex wird ebenfalls durch die grüne Linie eingeschlossen, es liegt also auch bei Micromedex kein statistisch signifikanter Messfehler vor.

Die limits of agreement beim Vergleich von KPT und Micromedex liegen weiter auseinander als bei KPT und EPha. Dies bedeutet, dass die Bewertung von Micromedex stärker vom Goldstandard abweicht als EPha. Das neu entwickelte Bewertungssystem ist also genauer als die Bewertung von Micromedex.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass die beiden Bewertungssysteme keine systematische Abweichung vom Goldstandard zeigen. Bei der Genauigkeit der beiden Bewertungssysteme hingegen zeigt sich, dass EPha näher am Goldstandard liegt, also ähnlicher bewertet wie ein geschulter klinischer Pharmakologe als Micromedex.

Das neu entwickelte System kann also für eine standardisierte und objektive Bewertung von Interaktionen eingesetzt werden und bewertet mindestens so gut, wenn nicht besser als Micromedex. Dies wird sowohl von der relativen Häufigkeit für agreement (EPha 70% (95%-CI[61%,79%]), Micromedex 30% (95%-CI[21%,39%])), vom höheren Kappa-Wert von EPha (EPha 0.604 (95%-CI[0.48,0.73]), Micromedex 0.245 (95%-CI[0.06,0.43])) und engeren 95%-limits of agreement (EPha -0.95 und 1.1, Micromedex -1.50 und 1.59) bestätigt.

Dass KPT und EPha nicht zu 100% übereinstimmen liegt daran, dass immer ein individueller Ermessensspielraum in der Bewertung der Interaktionen vorliegt. Nicht einmal zwei geschulte klinische Pharmakologen würden alle Interaktionen zu 100% gleich bewerten.

5. Diskussion

Mit einem RezeptService kann die medikamentöse Therapie strukturiert erfasst und das Verschreiben von Medikamenten einfacher, sicherer und schneller gemacht werden. Ärztliches Handeln kann mit diesem Programm nicht ersetzt werden, doch durch den Einbau von zusätzlichen Funktionen wie automatischer Dosierungsüberprüfung und einem Interaktionscheck, kann der Arzt in seiner täglichen Arbeit unterstützt werden. Das Problem in der Medizin ist nicht ein Mangel an Information, sondern vielmehr ein Überangebot an wichtigen Fakten. Dank EPha.ch werden die verfügbaren Informationen kurz, prägnant und mittels einfacher Graphik dem Nutzer angezeigt. Dabei kann die Menge der angezeigten Informationen vom Benutzer selber mitbestimmt und einfach per Mausklick erweitert werden.

Zudem werden die verordneten Medikamente automatisch auf ihr Interaktionspotential überprüft. Zwar sind bereits zahlreiche Interaktionsprogramme erhältlich, doch jedes hat gewisse Nachteile. EPha.ch hat die Vorteile der einzelnen Interaktionsdatenbanken kombiniert und mit innovativen und kreativen Ideen ergänzt. Für Interaktionschecks gibt es drei wichtige Eigenschaften, damit sie von den Ärzten auch angewendet werden: Sie müssen gut in den Arbeitsprozess integrierbar sein (13), der Arzt muss beim Vorliegen einer Interaktion automatisch gewarnt werden (25) und die angezeigten Inhalte müssen klinisch relevant sein (14). EPha.ch hat sich zum Ziel gesetzt, einen Interaktionscheck zu entwickeln, der alle drei Voraussetzungen erfüllt. Dabei war es am schwierigsten, die klinische Relevanz der einzelnen Interaktionen hoch zu halten, denn die klinische Relevanz ist auch stark von individuellen Gegebenheiten des Patienten abhängig. Entstanden ist ein neuartiger Interaktionscheck, der auf einem innovativen 3D-Pfeilmodell basiert. Um nicht an Übersichtlichkeit einzubüssen wurde die graphische Darstellung möglichst einfach gehalten und dennoch können alle wesentlichen Informationen auf einen Blick erkannt werden. Mit dem Pfeilmodell können sowohl zwei interagierende Substanzen dargestellt werden, aber auch bei mehreren, sich gegenseitig beeinflussenden Substanzen verliert dieses Modell nicht an Übersichtlichkeit. Auf einen Blick ist ersichtlich, welche Substanzen in ihrer Wirkung beeinflusst sind und zu jeder Interaktion ist eine kürzeste Zusammenfassung ersichtlich. Sofern der Nutzer weiterführende Informationen braucht, können diese einfach per Mausklick abgerufen werden. Auf diese Art wird der Arzt nicht bevormundet, aber trotzdem automatisch auf das Vorliegen einer Interaktion aufmerksam gemacht. Alle weiterführenden Informationen sollen vom Arzt aktiv geöffnet werden, um ihn nicht durch zu viele unnötige oder unerwünschte Informationen von der Kernaussage abzulenken oder zu verwirren. So hofft EPha.ch mit diesem halbautomatischen Interaktionscheck, einer Alarmermüdung seitens der Ärzte entgegenzuwirken, die bei vielen Interaktionsprogrammen ein Problem darstellt (14).

5.1. Beurteilung des Schweregrads

Bisher existierte keine standardisierte Anleitung zur Klassifizierung von Arzneimittelinteraktionen. Mit dem neu entwickelten Algorithmus können einzelne Interaktionen individuell und dennoch objektiv beurteilt werden. Dieses Schema ist in seinem Aufbau einfach und logisch und berücksichtigt alle wichtigen Aspekte. Dank des Farbcodes ist der Schweregrad nicht nur inhaltlich, sondern auch visuell schnell und eindeutig erkennbar.

Die verwendeten Kriterien wurden mehrmals neu überarbeitet und einzelne Punkte im Flowchart ergänzt oder gestrichen. Es liegt auf der Hand dass das Kriterium, ob ein bleibender Schaden entstehen kann wesentlich zur Spezifizierung eines Schweregrads beiträgt. Die Frage nach einer verfügbaren besseren Alternative mag hingegen auf den ersten Blick erstaunen. Doch falls eine Alternative mit einem geringeren Interaktionspotential im selben Kontext vorhanden ist, macht es wenig Sinn, die „gefährlichere“ Substanz einzusetzen. Deshalb werden alle Arzneimittelinteraktionen, die mit einer besser passenden Substanz gemildert oder gar umgangen werden können, schwerwiegender klassifiziert als wenn keine Alternative vorhanden wäre.

Das Kriterium „häufig“ zeigte sich in der Praxis als am schwierigsten zu beantworten, da oftmals keine konkreten Zahlen über die Häufigkeit von Folgeschäden verfügbar sind. Falls Studien vorhanden sind, zeigen die vorhandenen Fallzahlen oft eine grosse Diskrepanz. Das Problem dabei ist, dass Studien über die Inzidenz von unerwünschten Wirkungen oft in prädisponierten Patientenpopulationen durchgeführt wurden und deshalb nicht auf eine Standardpopulation übertragen werden können. Zudem kann aus der Anzahl vorhandener Fallberichten nicht automatisch auf die Inzidenz der negativen Folgen einer Arzneimittelkombination geschlossen werden. Eine häufig angewendete Kombination resultiert automatisch in einer hohen Anzahl an Fallberichten, was aber nicht automatisch auch heisst, dass die negativen Konsequenzen dementsprechend häufig auftreten. Falls aus den vorhandenen Studien keine präzisen Informationen bezüglich der Inzidenz von negativen Folgen vorhanden sind, sollte sicherheitshalber angenommen werden, dass die Kombination häufig zu UAWs führen kann.

5.1.1. Monitoring

Bei der Entwicklung des Flowchart war das Kriterium „Monitoring möglich“ lange Bestandteil des Algorithmus. Während der Überarbeitung und Implikation in die Praxis wurde klar, dass beinahe jede Folge einer Interaktion auf irgendeine Art – sei es mit Messung von Laborparametern, mit einem Schwangerschaftstest oder mit einer klinischen Kontrolle – monitorisiert werden kann. Dieses Kriterium spezifiziert den Schweregrad einer Interaktion nicht weiter. Die Möglichkeiten des

Monitoring sind aber nicht zu vernachlässigen und wurden deshalb bei EPha.ch in die Schweregradkategorien eingebettet.

5.1.2. Dokumentationsniveau

Früher war viel weniger über pharmakokinetische Mechanismen bekannt und jede Arzneimittelkombination musste einzeln studiert und erforscht werden um den Effekt abschätzen zu können. Heute ist das theoretische Wissen über Interaktionen viel grösser und der resultierende Effekt kann auch aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften beider Substanzen zuverlässig vorausgesagt werden. Den Studien kommt somit eine geringere Bedeutung als früher zu. Zudem kann aus der Anzahl Fallberichte nicht automatisch auf die Inzidenz von UAWs geschlossen werden. Manche Kombinationen sind potentiell letal und werden deshalb nicht gleichzeitig eingesetzt, folglich sind auch wenig Fallberichte dazu vorhanden. Genauso heisst eine hohe Anzahl an Fallberichten nicht automatisch, dass eine Arzneimittelkombination eine hohe Inzidenz an unerwünschten Wirkungen hat, die hohe Zahl der Publikationen kann auch lediglich durch die häufige kombinierte Anwendung zustande kommen (18). Die Angabe des Dokumentationsniveaus kann also unter Umständen nur zu Verwirrung führen und besagt wenig über die klinischen Konsequenzen weshalb wir dieses Kriterium in der Klassifikation nicht mehr berücksichtigen.

5.2. Ausblick

Weitere wichtige Funktionen für einen RezeptService sind ein grober Allergiecheck, eine automatische Überprüfung der Medikation mit den Patientendaten oder ein individuelles Einstellen der Alarmstufe. Das Problem dabei ist, dass hierfür Patientendaten auf dem Server gespeichert werden müssten und dies ist aus Datenschutzgründen nicht erlaubt.

5.2.1. Laborparameter

Um die Medikation den individuellen Gegebenheiten des einzelnen Patienten besser anpassen zu können, wäre es von Vorteil, wenn die verordnete Medikation automatisch mit den Patientendaten verglichen werden könnten. Beispielsweise könnte die Dosierung automatisch entsprechend Patientenalter, Laborwerten und Niereninsuffizienz angepasst werden (11, 14). EPha.ch zeigt die Dosierungsanpassung für niereninsuffiziente Patienten mittels eines farbigen Icons an. Der Arzt wird so bezüglich Dosierung nicht bevormundet, sondern ist für die Anpassung selbst verantwortlich. Lediglich bei überschreiten der gemittelten Tagesdosis wird automatisch gewarnt – jedoch unabhängig von der Patientensituation.

5.2.2. Allergiecheck

Bates et al konnten zeigen, dass ein grober Allergiecheck zu einer wichtigen Reduzierung der Fehlerquote beim Verschreiben von Medikamenten führen kann (11). Die Fehlerrate bei bekannten Allergien konnte mit einem groben Check um über 50% gesenkt werden. Die Autoren dieser Studie kamen zur Erkenntnis, dass nicht alle Medikationsfehler auf Grund von bekannten Allergien verhindert werden können. Hauptgrund hierfür ist, dass die Ärzte allergische Komplikationen während des Spitalaufenthalts bloss in 16% auch in dem System vermerkten (11). Da diese Art von Medikationsfehler einfach zu verhindern wäre, ist es enorm wichtig, dass die Ärzteschaft solche Vorfälle besser in der Krankengeschichte vermerkt und dass das System bei einer erneuten Abgabe der Substanz warnen kann.

5.2.3. Individualisieren des Schwellenwertes

Die klinische Relevanz der einzelnen Arzneimittelinteraktionen ist sehr schwer einzustufen und von der individuellen Patientensituation abhängig. So resultiert eine Wechselwirkung mit einer potentiellen Erhöhung der Kaliumwerte nicht bei jedem Patienten in derselben klinischen Konsequenz. Bei einem jungen und gesunden Patienten mag diese Interaktion keine klinische Bedeutung haben, bei einem niereninsuffizienten Diabetiker hingegen sehr wohl. Überdies spielt es bei jeder Interaktion eine Rolle, ob sich der Patient stationär in einem Spital befindet oder in einer ambulanten Praxis behandelt wird. Im Spital nämlich werden gewisse Laborparameter regelmässig und routinemässig kontrolliert, in einem ambulanten Kontext hingegen nicht. So kann eine bestimmte Interaktionswarnung situationsabhängig manchmal von hoher klinischer Relevanz sein oder auch kaum von grosser Relevanz (14).

Um die Akzeptanz der einzelnen Interaktionswarnungen zu erhöhen, wäre es sinnvoll, dass jeder Arzt die Alarmstufe der Interaktionswarnungen individuell einstellen könnte. Die Aufmerksamkeit für unbekanntere und weniger häufige Arzneimittelinteraktionen könnte so positiv beeinflusst werden (14).

EPha.ch kommt mit dem halbautomatischen Interaktionscheck diesen Anforderungen entgegen, da nicht automatisch gewarnt wird, sondern der Nutzer selektioniert Informationen zu einzelnen – ihm wenig oder nicht bekannte – Interaktionen abrufen kann. Dennoch wird der Nutzer automatisch gewarnt, falls bei den verschriebenen Medikamenten eine Interaktion vorliegt. Diese automatische Warnung ist wichtig, denn nur so kann die Verschreibungssicherheit laut Garg et al auch erhöht werden (13).

5.2.4. Absetzen

Nicht nur beim Einsatz von zwei interagierenden Substanzen kann es zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung kommen. Zum Beispiel auch nach Absetzen einer enzyminduzierenden Therapie können die Plasmakonzentrationen der beibehaltenen Medikamente stark ansteigen und so ebenfalls eine unerwünschte Arzneimittelwirkung verursachen (4). Sinnvoll wäre deshalb auch eine Meldung wenn eine Arzneimittelinteraktion stoppt. Diese Funktion ist bei EPha.ch noch nicht umgesetzt, könnte aber noch folgen. Das Problem liegt wiederum darin, dass Patientendaten im System gespeichert werden müssten. Dies ist jedoch aus Datenschutzgründen noch nicht möglich.

5.2.5. Aktualität

Eine Datenbank für Interaktionen sollte als laufendes System konzipiert werden. Konkret heisst das, dass die Datenbank nie vollständig abgeschlossen und komplett sein wird. Neue Erkenntnisse aus Wissenschaft und Klinik in die Datenbank werden fortlaufend hinzugefügt und die bestehenden Inhalte angepasst und ergänzt. Interaktionen, die noch nicht in der Datenbank erfasst sind, aber von einem Arzt als klinisch relevant angesehen werden, sollten gemeldet werden und sind so schneller in die Datenbank aufgenommen und stehen den übrigen Nutzern zur Verfügung. Ebenso werden Meldungen und Anfragen an die Klinik für Pharmakologie und Toxikologie und an die Pharmakovigilance analysiert und die Inhalte der Datenbank entsprechend angepasst. So soll die klinische Relevanz möglichst hoch gehalten werden und die Warnungen des Interaktionschecks von den Ärzten auch wahrgenommen werden. Um die klinische Relevanz noch weiter zu verbessern, sollen in Zukunft auch von Ärzten ignorierte Interaktionswarnungen analysiert und entsprechend angepasst werden, damit sie nicht von anderen Warnungen – klinisch relevanteren und weniger bekannten Interaktionen – ablenken.

6. Literaturverzeichnis

1. VA Center for Medication Safety. Adverse Drug Reaction. 2006.
2. T A Brennan LLL, N M Laird, L Hebert, A R Localio, A G Lawthers, J P Newhouse, P C Weiler, Hiatt HH. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I*. Qual Saf Health Care. 2004;13:145–52.
3. Lucian L. Leape TAB, Nan Laird, Ann G. Lawthers, A. Russel Localio, Benjamin A. Barnes, Liesi Herbert, Joseph P. Newhous, Paul C. Weiler, Howard Hiatt. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med. 1991;324(6):377-84.
4. Zwart-van Rijkom JEF, Uijtendaal EV, ten Berg MJ, van Solinge WW, Egberts ACG. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. British Journal of Clinical Pharmacology. 2009;68(2):187-93.
5. Lazarou J. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1998;279(15):1200-5.
6. Bates DW SN, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Switzer BJ, Leape LL. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1997;227(4):307-11.
7. David Juurlink MM, John Iazzetta and Edward Etchells. Avoiding Drug Interactions in Hospitalized Patients. Healthcare Quarterly. 2004;7.
8. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-Related Problems in Hospitals: A Review of the Recent Literature. Drug Safety. 2007;30(5):379-407.
9. Elmer GW, Lafferty WE, Tyree PT, Lind BK. Potential Interactions Between Complementary/Alternative Products and Conventional Medicines in a Medicare Population. Annals of Pharmacotherapy. 2007;41(10):1617-24.
10. Köhler GI B-BS, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. Int J Clin Pharmacol Ther. 2000;38(11):504-13.
11. Bates DW. Effect of Computerized Physician Order Entry and a Team Intervention on Prevention of Serious Medication Errors. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1998;280(15):1311-6.
12. Shah NR. Improving Acceptance of Computerized Prescribing Alerts in Ambulatory Care. Journal of the American Medical Informatics Association. 2005;13(1):5-11.
13. Garg AX. Effects of Computerized Clinical Decision Support Systems on Practitioner Performance and Patient Outcomes: A Systematic Review. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2005;293(10):1223-38.
14. van der Sijs H, Aarts J, van Gelder T, Berg M, Vulto A. Turning Off Frequently Overridden Drug Alerts: Limited Opportunities for Doing It Safely. Journal of the American Medical Informatics Association. 2008;15(4):439-48.
15. Egger SS DJ, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. Eur J Clin Pharmacol. 2003;58(11):773-8.
16. Bergk V. Drug interactions in primary care: Impact of a new algorithm on risk determination*1. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2004;76(1):85-96.
17. Björkman IK FJ, Schmidt IK, Bernsten CB; Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. Ann Pharmacother. 2002;36(11):1675-81.
18. Philip D. Hansten JRH, amd Thomas K. Hazlet. ORCA: OpeRational ClassificAtion of Drug Interactions. Journal of the American Pharmaceutical Association. 2001.

19. John R. Horn PDH. Ignoring Drug Interactions for the Right Reasons. Online Article. 2009 November, 15, 2009.
20. RL. H. On error management: lessons from aviation. *BMJ*. 2000;320(7237):781-5.
21. Payne TH NW, Hoey P, Savarino J. Characteristics and override rates of order checks in a practitioner order entry system. *Proc AMIA Symp*. 2002:602-6.
22. Weingart SN TM, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med* 2003;163(21):2625-31.
23. Olga Frank M-AH. Problemfelder (Hot-Spots) in der Patientensicherheit. *Schweizerische Ärztezeitung* |. 2008.
24. Klinik für klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Zürich. Evaluation of Medication Safety in Medical Inpatients With Three Different Electronic Prescription Support Solutions: TheraOpt, DrugReax and Pharmavista. 2009.
25. Tamblyn R HA, Taylor L, Kawasumi Y, Bartlett G, Grad R, Jacques A, Dawes M, Abrahamowicz M, Perreault R, Winslade N, Poissant L, Pinsonneault A. A randomized trial of the effectiveness of on-demand versus computer-triggered drug decision support in primary care. *J Am Med Inform Assoc*. 2008;15(4):430-8.
26. DRUGDEX, system provided by MICROMEDEX [database on the Internet]2010. Available from: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFPUI/i2UCSoAjEX3J>.
27. e-mediat. Pharmavista. Information for Healthcare Professionals, Powered by e-mediat. 2010; Available from: <http://www.e-mediat.ch/e-mediat/de/pharmavista.php>.
28. Epocrates I. Epocrates. Available from: <https://online.epocrates.com/home>.
29. Kantola T KK, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(2):177-82.
30. Neuvonen PJ NM, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(6):565-81.
31. Jacobson T. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol*. 2004;94(9):1140-6.
32. Garbe E AF. Contraindication labelling changes in the United States and Germany. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(1):87-93.
33. Altman. Practical statistic for medical research 1991.
34. Sarafoff N NG, Mehilli J, Dörrler K, Schulz S, Iijima R, Byrne R, Schömig A, Kastrati A. Aspirin and clopidogrel with or without phenprocoumon after drug eluting coronary stent placement in patients on chronic oral anticoagulation. *J Intern Med*. 2008;264(5):472-80.

7. Anhang

IAID	Jede Interaktion wird intern nummeriert. Die dazugehörige Nummer wird automatisch generiert und in dieser Spalte angezeigt.
ATC1	Enthält den ATC-Code der Tätersubstanz, falls eine Unterscheidung möglich ist.
ATC2	Enthält den ATC-Code der Opfersubstanz, falls eine Unterscheidung möglich ist.
Mec	Diese Spalte dient der internen Kontrolle und enthält Informationen über den Mechanismus der Interaktion: Pharmakodynamisch (PD), pharmakokinetisch (PK), beide Substanzen QT-verlängernd(QT) oder KEINE.
Mec_Detail	Erläutert den genauen Mechanismus der Interaktion und wird in dem Interaktionsfenster als Mouseover angezeigt.
Eff	Beschreibt kurz gefasst die Folgen der Interaktion. Diese Rubrik wird im dreidimensionalen Pfeilmodell angezeigt und dient als Überschrift der Interaktion.
Eff_Detail	Diese Spalte beschreibt die genaueren Konsequenzen der Interaktion und wird im Interaktionsfenster unter „Effekt im Detail“ angezeigt.
Kli	Diese Rubrik wird zur Zeit noch nicht angezeigt, eventuell wird sie aber später als Icon ins Programm eingefügt. Beschreibt die klinischen Massnahmen als Kurzsatz.
Kli_Detail	Erläutert genauer das nötige klinische Management und wird im Interaktionsfenster unter „Klinische Massnahmen“.
Grad	Bezeichnet den intern ermittelten Schweregrad der Interaktion und wird im Interaktionscheck als Farbcode verwendet.
Grad_Extern	Zeigt den Schweregrad der Interaktion in anderen Datenbanken und dient der internen Kontrolle.
Grad_Extern_Typ	Präzisiert die Quelle des Grad_Extern
Author	Nennt den Autor, der die Interaktion in die Datenbank aufgenommen hat und wird im Interaktionsfenster aufgeführt.
Ort	Bezeichnet die Klinik an der die Interaktion verfasst wurde und wird im Interaktionsfenster neben dem Author aufgeführt.
PMID	Enthält alle für die Interaktion zitierten PMIDs und wird im Literaturfenster des Interaktionschecks angezeigt.
Onset	Erläutert das zeitliche Auftreten der Interaktionsfolgen. Die Einteilung erfolgt in „Sofort“, „Stunden“, „Tage“, „Wochen“ und „nicht erfasst“. Zur Zeit wird diese Rubrik noch nicht angezeigt.
Dokulevel	Präzisiert die Aussagekraft der zitierten Studie. Die Einteilung erfolgt auf einer Skala von 0-5. Diese Rubrik wird zur Zeit noch nicht angezeigt.

Tabelle 5:Die Spalten der Exceltabelle. Die grau hinterlegten Zeilen werden im Interaktionsfenster (noch) nicht angezeigt.

8. Verdankungen

Ich möchte allen, die mir die Arbeit an meiner Dissertation erleichterten und während dieses Projektes unterstützen ganz herzlich danken:

- Marco Egbring und Ivanka Curkovic für ihren Einsatz, ihre innovativen Ideen und ihre Geduld
- Gerd Kullak-Ublick für die Möglichkeit dieser Dissertation an seiner Klinik durchzuführen
- Malgorzata Roos für ihre statistischen Erläuterungen
- Conrad und Meret Egloff für die Lektorat dieser Dissertation

9. Curriculum Vitae

Isabelle Meret Egloff von Zürich

05.01.1987	Geboren in Zürich
1993 – 1999	Primarschule in Zollikerberg ZH
1999 – 2005	Kantonsschule Hohe Promenade, Zürich (Matura mit Englisch/Latein)
2005	Sprachaufenthalt in Auckland (NZ), Abschluss mit Cambridge Certificate in Advanced English
2006	Sachbearbeiterin in der Corporate Function Information Technology & Operations, Abteilung Tax Documents auf der Bank Julius Bär, Zürich
2006 – 2012	Medizinstudium an der Universität Zürich
11/2012	geplantes Staatsexamen an der Universität Zürich